

**Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr. med. C. Hagl**

**Das Jarvik-2000 als biventrikuläres, mittels  
medianer Sternotomie implantiertes,  
Herzunterstützungssystem bei chronischer  
Herzinsuffizienz**

**Dissertation**

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von**

**Thomas Josef Wirth**

**aus Altötting**

**2016**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Bruno Reichart

Mitberichtersteller: Prof. Dr. Dirk Beuchelmann

Priv. Doz. Dr. Florian Weis

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2016



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>ZUKÜNFTIGE NOTWENDIGKEIT VON BIVENTRIKULÄREN HERZUNTERSTÜTZUNGSSYSTEMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>KRANKHEITSBILD HERZINSUFFIZIENZ .....</b>	<b>2</b>
2.1	Definition .....	2
2.2	Epidemiologie .....	2
2.3	Ätiologie .....	3
2.4	Prognose.....	3
2.5	Einteilung.....	4
2.6	Pathogenese und Kompensationsmechanismen .....	4
2.7	Klinik .....	6
2.7.1	Linksherzinsuffizienz .....	6
2.7.2	Rechtsherzinsuffizienz .....	7
2.7.3	Komplikationen .....	8
2.8	Stadieneinteilung.....	9
2.9	Diagnostik.....	9
2.10	Therapie .....	11
2.10.1	Nicht-medikamentöse Therapie und Lebensstiländerung.....	11
2.10.2	Medikamentös .....	11
2.10.3	Chirurgische- und Schrittmachertherapie .....	13
2.10.4	Herztransplantation .....	14
2.10.5	Herzunterstützungssysteme (Assist-Devices).....	17
<b>3</b>	<b>ÜBERBLICK ÜBER DIE VERSCHIEDENEN ASSIST-DEVICES .....</b>	<b>18</b>
3.1	Funktionsprinzip.....	18
3.2	HeartMate II .....	19
3.3	Novacor .....	20

<b>3.4</b>	<b>HeartWare.....</b>	<b>21</b>
<b>3.5</b>	<b>Berlin Heart.....</b>	<b>24</b>
3.5.1	Berlin Heart INCOR.....	24
3.5.2	Berlin Heart EXCOR.....	25
<b>4</b>	<b>DAS JARVIK-2000 SYSTEM.....</b>	<b>27</b>
<b>4.1</b>	<b>Kurzbeschreibung.....</b>	<b>27</b>
<b>4.2</b>	<b>Geschichte und Entwicklung .....</b>	<b>27</b>
4.2.1	Vorgeschichte.....	27
4.2.2	Jarvik-7.....	28
4.2.3	Ventrikuläre Unterstützungssysteme.....	29
4.2.4	Das Jarvik-2000.....	29
<b>4.3</b>	<b>Weltweite Implantationszahlen und Unterstützungszeiten.....</b>	<b>30</b>
<b>4.4</b>	<b>Aufbau und Funktionsweise.....</b>	<b>31</b>
4.4.1	Komponentenüberblick .....	31
4.4.2	Die Pumpe.....	32
4.4.3	Verbindung von der Pumpe zum Steuergerät.....	34
4.4.4	Steuergerät und Stromversorgung .....	35
<b>4.5</b>	<b>Neuerungen und technische Besonderheiten mit Auswirkungen auf die Lebensqualität .....</b>	<b>38</b>
<b>4.6</b>	<b>Hämodynamische Auswirkungen.....</b>	<b>40</b>
4.6.1	Auswirkungen auf das Öffnen der Aortenklappe .....	41
4.6.2	Auswirkungen auf Hämolyse und Thrombozytenaktivierung.....	44
<b>4.7</b>	<b>Auswirkungen auf Endorgane.....</b>	<b>45</b>
<b>4.8</b>	<b>Hämodynamische Auswirkungen bei Pumpenabschaltung .....</b>	<b>46</b>
<b>4.9</b>	<b>Verlässlichkeit der mechanischen Komponenten.....</b>	<b>47</b>
<b>4.10</b>	<b>Unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten .....</b>	<b>48</b>
<b>4.11</b>	<b>Vor- und Nachteile aktueller Herzunterstützungssysteme.....</b>	<b>49</b>
<b>4.12</b>	<b>Vergleich zur Herztransplantation.....</b>	<b>51</b>

<b>5</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>52</b>
5.1	Ziel und Aufbau der Studie.....	52
5.2	Indikationsstellung.....	53
5.3	Präoperatives Management .....	53
5.4	Biventrikuläre Jarvik-2000 Implantationstechnik.....	56
5.4.1	Vorbereitung, Lagerung und Anästhesiebesonderheiten .....	56
5.4.2	Retroaurikuläre Stecker- und Kabelimplantation .....	57
5.4.3	Pumpenimplantation.....	61
5.4.4	Vergleich des Anschlusses der Ausflusskanüle an der ascendierenden gegenüber der descendierenden Aorta .....	66
<b>6</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>69</b>
6.1	Patientenverläufe .....	69
6.1.1	Patient 1: Herr S. R.....	69
6.1.1.1	Medizinische Vorgeschichte.....	69
6.1.1.2	Operativer Eingriff.....	70
6.1.1.3	Postoperativer Verlauf .....	71
6.1.1.4	Laborparameter .....	72
6.1.2	Patient 2: Herr D.J. ....	73
6.1.2.1	Medizinische Vorgeschichte.....	73
6.1.2.2	Operativer Eingriff.....	74
6.1.2.3	Postoperativer Verlauf .....	75
6.1.2.4	Laborparameter .....	77
6.1.3	Patient 3: Herr G.H.....	78
6.1.3.1	Medizinische Vorgeschichte.....	78
6.1.3.2	Operativer Eingriff.....	80
6.1.3.3	Postoperativer Verlauf .....	81
6.1.3.4	Laborparameter .....	84
6.1.4	Patient 4: Herr B.L. ....	85
6.1.4.1	Medizinische Vorgeschichte.....	85
6.1.4.2	Operativer Eingriff.....	85
6.1.4.3	Postoperativer Verlauf .....	86
6.1.4.4	Laborparameter .....	87
6.1.5	Patientenübersicht .....	88

<b>7</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>104</b>
<b>10</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>118</b>
10.1	Verzeichnis der Abkürzungen.....	118
10.2	Abbildungsverzeichnis .....	121
10.3	Tabellenverzeichnis .....	125
10.4	Publikationsverzeichnis .....	126
10.5	Danksagung .....	127

# **1 Zukünftige Notwendigkeit von biventrikulären Herzunterstützungssystemen**

Aktuell warten ca. 1000 Menschen in Deutschland auf ein Spenderherz [1]. Dieser Zahl steht eine abnehmende Anzahl von Spenderorganen und Herztransplantationen, im Jahre 2013 insgesamt 301, gegenüber [2]. Dass die Spendenbereitschaft sinkt, ist unter anderem auch auf die zunehmende Skepsis in der Bevölkerung zurückzuführen, die mit den Organspendeskandalen der letzten Jahre einhergeht. Gleichzeitig steigt der Bedarf an Spenderherzen. Die Gründe dafür sind vielfältig: Einer wesentlicher ist darin zu sehen, dass dank der guten und schnellen Versorgung von Myokardinfarkten, diese immer öfter und wegen der Sekundärprophylaxe auch länger überlebt werden [3]. Durch diese Senkung der Mortalität kommt es gleichzeitig zur reziproken Steigerung der Anzahl an Patienten mit Herzinsuffizienz. Additiv zu diesem Effekt ist die allgemeine demographische Entwicklung in den Industrieländern hin zu einer immer älter werdenden Gesellschaft [3].

Um dieses Missverhältnis auszugleichen, gibt es verschiedene Ansatzpunkte, die auch Gegenstand aktueller Forschung sind. Versuche einer direkten Myokardregeneration, z.B. mittels Stammzelltherapie, werden nicht nur ethisch kontrovers diskutiert, sondern konnten bis jetzt auch noch keinen signifikanten therapeutischen Durchbruch erzielen. Auch die Versuche von xenogener Transplantation, z.B. mittels Schweineherzen, werden intensiv erforscht, wobei jedoch eine klinische Umsetzung noch nicht absehbar ist.

Gute Ergebnisse und einen zunehmenden klinischen Einsatz zeigen in neuerer Zeit mechanische Herzunterstützungssysteme. Diese machen sich zu Nutze, dass auch ein stark geschädigtes Herz immer noch eine eigene Pumpleistung besitzt und unterstützen dieses darin. In den letzten Jahren ging der Trend von großen und unhandlichen extrakorporalen Systemen hin zu immer kleineren, intrakorporal implantierbaren Pumpen. Bei linksventrikulärer Implantation zeigen diese sehr gute Ergebnisse und im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie bei terminaler Herzinsuffizienz eine Reduktion des Sterberisikos um 48% [4]. Oft führt aber eine Linksherzinsuffizienz konsekutiv

zu einer biventrikulären Insuffizienz. Diesen Patienten kann deshalb mit einem linksventrikulären Assist-Device (LVAD) nicht dauerhaft geholfen werden. Um auch ihnen eine alternative Therapie zur Herztransplantation anbieten zu können, wurden am Klinikum Großhadern zum ersten Mal weltweit biventrikuläre Jarvik-2000 Systeme mit retroaurikulärer Stromversorgung und mittels medianer Sternotomie implantiert. Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem eingesetzten System, der Operationsmethode, dem klinischen Ergebnis und zieht Vergleiche zu anderen ventrikulären Assist-Devices (VADs) und Therapiemöglichkeiten [5].

## **2 Krankheitsbild Herzinsuffizienz**

### **2.1 Definition**

*„Pathophysiologisch ist die Herzinsuffizienz definiert als das Unvermögen des Herzens, bei normalen Füllungsdrücken die Körperperipherie ausreichend mit Blut - Sauerstoff und Substraten - zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung sicherzustellen. Aus klinischer Sicht ist die Herzinsuffizienz ein Syndrom einer gemeinsamen Endstrecke vielfältigster kardialer Erkrankungen, die sich mit charakteristischen, jedoch nicht spezifischen Symptomen, wie Dyspnoe, Leistungsabnahme, Kongestion und anderen mehr, darstellen.“ [6]*

### **2.2 Epidemiologie**

Weltweit sind insgesamt 20 Millionen Menschen von einer Herzinsuffizienz betroffen und das Krankheitsbild entwickelt sich somit zu einem wachsenden Problem [7]. Etwa sechs bis zehn Prozent der über 65 - Jährigen sind erkrankt, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Alter exponentiell zunimmt [7, 8]. Damit ist das Krankheitsbild Herzinsuffizienz momentan eine der verbreitetsten internistischen Erkrankungen, der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt und verursacht alleine in Deutschland jährliche Kosten im Bereich von 3 Milliarden Euro [6, 9, 10]. In den USA werden die Kosten auf 18,8 Milliarden US\$ beziffert [11]. Zusätzlich erhöhen die guten therapeutischen

Möglichkeiten bei anderen kardialen Erkrankungen, wie z.B. dem Myokardinfarkt, das Risiko, an einer späteren Herzinsuffizienz zu erkranken. In der Framingham Studie konnte gezeigt werden, dass Männer nicht nur häufiger betroffen sind, sondern auch eine höhere Sterblichkeit aufweisen [12].

## **2.3 Ätiologie**

Jede krankhafte Veränderung von Herzstrukturen kann zu einer Herzinsuffizienz führen. Hauptursache und verantwortlich für ca. 70% der Fälle ist in industrialisierten Ländern die koronare Herzkrankheit (KHK), die zu Myokardinfarkten und Ischämien führen kann [7, 8, 13]. Bei 75% der Patienten trägt eine chronische Drucküberbelastung wie Hypertonus oder obstruktive Klappenerkrankungen zur Entwicklung bei, wobei KHK und Hypertonus synergistisch wirken [7, 8]. Auch chronische Volumenbelastungen, z.B. aufgrund von Klappeninsuffizienzen oder kardialen Shunts können zu diesem Krankheitsbild führen. Genetische Störungen wie die Muskeldystrophien Duchenne und Becker tragen ebenso dazu bei wie toxische Schäden, Viruserkrankungen mit folgender Myokarditis oder Systemkrankheiten wie Amyloidose, Sarkoidose und Hämochromatose [7]. Bei ca. 20 bis 30% von an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, ist die Ätiologie unbekannt und wird daher als nicht ischämische, dilatative oder idiopathische Kardiomyopathie unbekannter Genese bezeichnet [7].

## **2.4 Prognose**

Trotz moderner Diagnose- und Therapieverfahren zählt die Herzinsuffizienz immer noch zu den Erkrankungen mit hoher Letalität und schlechter Prognose. So beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate ab Diagnosestellung lediglich 30-40 %, allerdings abhängig vom Stadium der Erkrankung [7, 13].

## **2.5 Einteilung**

Da es sich bei Herzinsuffizienz um ein komplexes Krankheitsbild handelt, sind mehrere Einteilungen möglich:

So kann man entsprechend dem betroffenen Ventrikel zwischen Linksherz-, Rechtsherz- und biventrikulärer Herzinsuffizienz unterscheiden [8]. Auch der zeitliche Verlauf kann eingeteilt werden, demzufolge unterscheidet man eine chronische Herzinsuffizienz, die dekompensiert oder kompensiert sein kann. Der akuten Herzinsuffizienz liegen ein myokardiales Pumpversagen, wie z.B. beim Myokardinfarkt zu Grunde, oder auch akut auftretende Insuffizienzen bei Papillarmuskelabriss oder mechanische Reduktion der Ventrikelpumpfunktion bei z.B. Perikardtamponade [8]. Eine aktuellere Einteilung bezieht sich auf die Pathophysiologie und darauf, ob bevorzugt die Systole und somit eine Einschränkung der  $EF \leq 40\%$  oder die Diastole betroffen ist, bei der die systolische Pumpfunktion weitgehend erhalten ist [8, 14]. Auch eine Kombination kann vorliegen [8].

## **2.6 Pathogenese und Kompensationsmechanismen**

Durch ein Initialereignis entsteht eine nachlassende Förderleistung des Herzens [7]. Dieses Initialereignis kann sowohl plötzlich auftreten, z.B. beim Myokardinfarkt oder aber ein schleichender Prozess sein, z.B. chronische Volumen- oder Druckbelastung [8]. Die damit verbundene Minderperfusion von Organen setzt eine Reihe von Kompensationsmechanismen in Gang:

- Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches durch einen erhöhten Angiotensin II Spiegel zu einer Vasokonstriktion und somit zu einer Nachlasterhöhung führt. Aldosteron bewirkt eine  $Na^+$  und Wasserretention und steigert somit die Vorlast. Dadurch kommt es aufgrund des Frank-Starling-Mechanismus zu einer Verschiebung der Kraft-Spannungs-Beziehung und einer Erhöhung der Kontraktilität [7, 8, 13].
- Durch eine Sympathikusaktivierung und der damit verbundenen Katecholaminausschüttung kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der



Kontraktionskraft: Ein erhöhter Venentonus steigert den Rückfluss zum Herzen und damit die Vorlast, allerdings durch Wirkung an den Arteriolen auch die Nachlast [7, 8, 13].

- Vasopressin (ADH) Ausschüttung, die zur Wasserretention und zur erhöhten Vorlast führt [7, 8].
- Aufgrund der zunehmenden Herzfrequenz kommt es zum Anstieg der Kontraktilität (Bowditch-Effekt) [15].
- Aktivierung vasodilatativer Moleküle wie atriales- und brain-natriuretisches Peptid (ANP, BNP) und Prostaglandine (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) [7, 15].

Diese Kompensationsmechanismen halten kurz oder mittelfristig die kardiovaskuläre Funktion auf einem normalen hämodynamischen Niveau und die Patienten können asymptomatisch bleiben [8]. Langfristig gesehen führen diese neuroendokrinen Kompensationsmechanismen allerdings zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz:

- Durch die Überstimulation der kardialen Betarezeptoren kommt es zu einer Herabregulation am Myokard, während die periphere Wirkung und somit der erhöhte Arteriolentonus bestehen bleiben [7, 8]. Dies führt zu einer erhöhten Nachlast, die dem cardiac output entgegenwirkt [8].
- Auch durch die RAAS- und Vasopressin-aktivierung kommt es unter anderem durch eine Salz- und Wasserretention zu einer erhöhten Nachlast [7, 8].
- Die erhöhte Vorlast führt dank des Frank-Starling-Mechanismus zwar kurzfristig zu einer Auswurfsteigerung, langfristig können die Ventrikel solchen hohen Füllungsdrücken allerdings nicht standhalten und es kommt zur kardialen Dekompensation und zu venösem Rückstau [8].

Die dauerhafte Myokardbelastung bewirkt eine strukturelle Schädigung, ein sogenanntes Remodelling, das durch neurohumorale Einflüsse verstärkt wird [7, 8]. Folglich kommt es zur Proliferation und myozytärer Hypertrophie, Veränderung der myozytären Eigenschaften durch Expression von Myosin-Isoenzymen, die sich langsamer kontrahieren, Verlust von Myozyten durch Nekrose, Apoptose durch Autophagozytose und Ersatz der strukturellen

Kollagenmatrix durch weniger stützendes interstitielles Kollagen [7]. Im Verlauf kommt es zum Anstieg der Wandspannung, zu einer Dilatation der Ventrikel, einer Abnahme der Kontraktilität bei gleichzeitiger Verschlechterung der Mikrozirkulation und erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf [7, 13]. Ab dem kritischen Herzgewicht von 500 g erfolgt eine Gefügedilatation und eine Abnahme der Leistungsfähigkeit [8, 15].

Die Herzinsuffizienz führt also aufgrund der körpereigenen Kompensationsmechanismen in einen Circulus vitiosus und zu einer Progression des Krankheitsbildes (siehe Abbildung 1) [8, 13, 15].

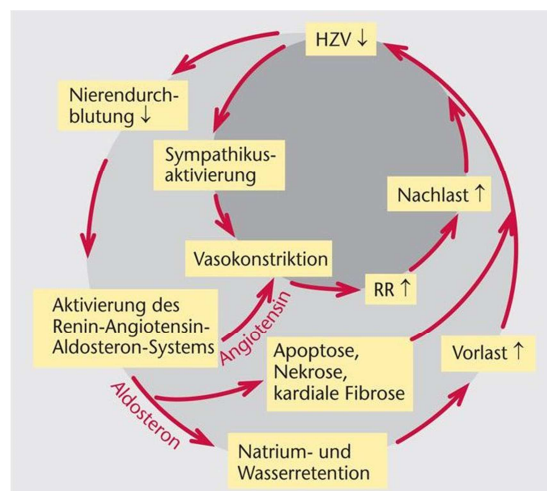


Abbildung 1: Circulus vitiosus der Kompensationsmechanismen ( [13], Seite 89)

## 2.7 Klinik

### 2.7.1 Linksherzinsuffizienz

Hauptgründe für eine chronische Linksherzinsuffizienz sind eine KHK, eine primäre dilatative Kardiomyopathie, eine hypertensive Herzerkrankung und Klappenfehler [13]. So kann es durch eine systolische oder diastolische Funktionsstörung sowohl zu einem Rückwärtsversagen als auch einem Vorwärtsversagen kommen [7].

Die systolische Dysfunktion beruht hauptsächlich auf einer neurohormonellen Aktivierung von Proteinen, welche die Exzitations-Kontraktions-Kopplung

(cross-bridge interacting) regulieren und somit die Kontraktilität der Myozyten verändern [7].

Die diastolische Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine verlangsamte diastolische Relaxation, welche ATP-abhängig ist, wobei zytoplasmatisches Kalzium über die SERCA2a Triphosphatase ins sarkoplasmatische Retikulum aufgenommen wird. Fällt aufgrund einer Ischämie das ATP ab, entspannt sich der Ventrikel langsamer [7].

Beim Rückwärtsversagen kommt es durch eine pulmonalvenöse Rückstauung aufgrund erhöhter enddiastolischer Füllungsdrücke klinisch zunächst zu einer Belastungsdyspnoe, später zur nächtlichen Dyspnoe bis hin zur Ruhedyspnoe und Orthopnoe. Daraus resultieren ein stauungsbedingter Reizhusten und eine Atemwegsobstruktion, die sich durch Giemen äußert und als „Asthma Cardiale“ bezeichnet wird [7, 8, 13].

Das Vorwärtsversagen ist gekennzeichnet durch eine Minderperfusion der Körperperipherie, die sich durch Leistungsminderung, Abgeschlagenheit bis hin zur Verwirrtheit äußert. In Folge von Flüssigkeitsretention, aufgrund einer verminderten Nierenperfusion kommt es zur Nykturie [7, 8, 13].

### **2.7.2 Rechtsherzinsuffizienz**

Unter einer Rechtsherzinsuffizienz (RHI) versteht man vor allem ein Rückwärtsversagen in den venösen Körperkreislauf. Ursachen für eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz können z.B. eine Lungenarterienembolie, Klappenfehler, insbesondere eine Pulmonalstenose oder Trikuspidalinsuffizienz oder ein pulmonaler Hypertonus sein [7, 8, 13].

Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz tritt nur selten auf [13]. Meistens kommt es zum biventrikulären oder globalen Herzversagen. Eine vorangegangene linksventrikuläre Herzinsuffizienz führt durch venöse Rückstauung zu einem pulmonalen Hypertonus, der die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht und somit zu einer Druckbelastung führt [7, 8, 13].

Klinisch leidet der Patient bei der RHI vor allem unter Ödemen. Diese beginnen zunächst peripher an den abhängenden Körperpartien oder als Anasarka [13]. Leidensdruck entsteht oft durch nächtliche Rückresorption und der damit einhergehenden Nykturie. Im fortgeschrittenen Stadium entwickeln sich Pleuraergüsse mit zunehmender Atemnot und oberer Einflusstauung. Außerdem tritt häufig eine Stauungsleber auf, die sich durch Aszites und mäßig erhöhte Transaminasewerte widerspiegelt. Weiterhin kann es zu einer Stauungsgastritis mit Appetitlosigkeit, Malabsorption und kardialer Kachexie kommen [7, 8, 13].

### **2.7.3 Komplikationen**

Eine stabile chronische Herzinsuffizienz kann spontan, jedoch meistens durch Auslöser wie Rhythmusstörungen, hypertensive Entgleisung, Hyperthyreose oder Infektionen dekomensieren [13]. Sie äußert sich klinisch vor allem in einem Rückwärtsversagen mit alveolärem Lungenödem und folgender Dys-, Tachy- und Orthopnoe [7, 8, 13].

Rhythmusstörungen sind nicht nur mögliche Ursache sondern zudem eine Komplikation. Durch die mangelhafte Sauerstoffversorgung sowie aufgrund der Ventrikeldilatation kommt es zu einer fehlerhaften Erregungsausbreitung und zu ventrikulären oder supraventrikulären Rhythmusstörungen. Eine Dekompensation entwickelt sich häufig auf dem Boden einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflimmern, da dadurch der beim geschädigten Herzen wichtige Beitrag der Vorhöfe zur Ventrikelfüllung entfällt [13]. Bei tachykarden Rhythmusstörungen erfolgt durch die erhöhte Frequenz und die damit einhergehender verkürzter Diastole zusätzlich eine Verschlechterung der Myokardperfusion. Patienten im NYHA-Stadium III-VI versterben in 80% der Fälle an tachykarden Rhythmusstörungen [8, 13].

Zunehmendes Rückwärtsversagen begünstigt Lungenödeme oder auch, aufgrund des verlangsamten Blutflusses in Kombination mit Arrhythmien, Thrombosen und Thromboembolien [8, 13].

Bei akutem Linksherzversagen kommt es zum Vorwärtsversagen mit abnehmendem Herzzeitvolumen und in der Maximalausprägung zur Minderperfusion aller Körperorgane. Besonders häufig sind akutes Nierenversagen, Enzephalopathie, Leberfunktionsstörungen, Darmischämie, Schädigung der Lungen mit resultierender Hypoxämie und auch Minderperfusion des Herzens selbst [8, 13].

## 2.8 Stadieneinteilung

**Tabelle 1: Stadieneinteilung nach NYHA (New York Heart Association) [15]**

Stadium	Klinik	HZV	Enddiastolischer Ventrikeldruck
I	Keine Beschwerden	Unter Belastung normal	Unter Belastung erhöht
II	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung	Unter Belastung normal	In Ruhe erhöht
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung	Unter Belastung vermindert	In Ruhe erhöht
IV	Beschwerden in Ruhe	In Ruhe vermindert	In Ruhe stark erhöht

**Tabelle 2: ABCD-Stadien der American Heart Association (AHA) [8]**

Gruppe A	Patienten ohne Symptome aber mit Risikofaktoren (z.B. KHK)
Gruppe B	Keine Symptome aber Zeichen einer strukturellen Herzschädigung, z.B. Hypertrophie, Dilatation, Hypokontraktilität
Gruppe C	Strukturelle Herzscheiden mit Symptomen
Gruppe D	Terminale Herzinsuffizienz

## 2.9 Diagnostik

Die korrekte Diagnose einer Herzinsuffizienz stützt sich neben einer ausführlichen Anamnese vor allem auf drei Untersuchungsbefunde [8]:

Zum einen auf die erfragten Symptome und die klinischen Zeichen, die eine NYHA-Zuordnung erlauben. Diese sind charakterisiert durch das Vor- und

Rückwärtsversagen des Herzens. Dazu zählen Tachykardie, periphere als auch zentrale Zyanose, Jugularvenenstauung, prätibiale Ödeme, verbreiteter Herzspitzenstoß, häufig ein Systolikum bei (relativer) Mitral- oder Trikuspidalklappeninsuffizienz, feuchte Rasselgeräusche, Dyspnoe, expiratorisches Giemen („Asthma Cardiale“) [13].

Zur weiteren Objektivierung ist der Nachweis einer verminderten Ejektionsfraktion unerlässlich. Diese wird nichtinvasiv durch Echokardiographie mit Dopplertechnik bestimmt und wie folgt berechnet und in Prozent angegeben:

$$Ejektionsfraktion = \frac{\text{Schlagvolumen}}{\text{enddiastolisches Volumen}} [7]$$

Auch wenn diese Größe durch Nachlast und Vorlast beeinflussbar ist, kann trotzdem davon ausgegangen werden, dass bei einer EF > 50% eine adäquate Pumpfunktion vorhanden ist, während bei signifikant verminderter EF < 30-40% eine Herzinsuffizienz vorliegt [7]. Außerdem können mit dieser Technik auch eine Dilatation, eine ventrikuläre Hypertrophie sowie Klappeninsuffizienzen und Volumina beurteilt werden [7].

Darüber hinaus sind ansteigende laborchemische Parameter diagnostestützend. Das insuffiziente Herz sezerniert sowohl das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP), als auch das N-terminale pro-BNP [7]. Bei normalen Werten kann eine Herzinsuffizienz quasi ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 3). Andere Biomarker wie Troponine oder CRP können ebenso ansteigen und sind wichtig zur Prognoseeinschätzung [7, 13].

Daneben sind ergänzende Untersuchungen, auch zur Ätiologie durchführbar, wozu Ruhe-EKG, Röntgenthorax mit Kardiomegalie und Stauungszeichen (siehe Abbildung 2, Seite 11), Belastungstests und Herzkatheter zählen [7].

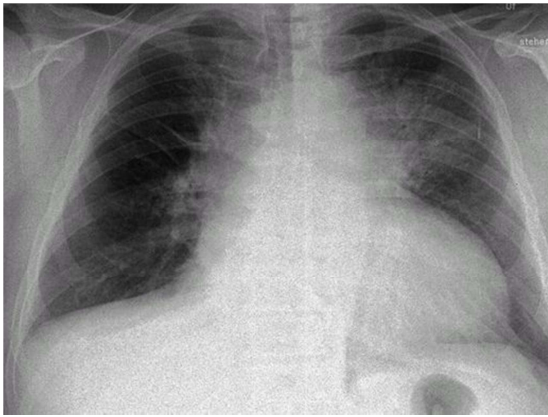


Abbildung 2: Röntgenthorax bei Herzinsuffizienz [16]

NYHA-Stadium	BNP [pg/ml]
Kontrolle	20
NYHA I	140
NYHA II	330
NYHA III	590
NYHA IV	950

Tabelle 3: Durchschnittliche BNP - Spiegel in Abhängigkeit vom NYHA-Schweregrad [13]

## 2.10 Therapie

### 2.10.1 Nicht-medikamentöse Therapie und Lebensstiländerung

Grundsätzlich sollte immer eine nicht-medikamentöse Therapie durch eine Änderung der Lebensgewohnheiten angestrebt werden. Dazu zählen Gewichtskontrolle, Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf ca. 1,5 l/d bei schwerer Herzinsuffizienz, eine begrenzte Kochsalzzufuhr von weniger als 3 g/d, eine Reduktion des Gewichtes auf einen BMI < 30, Reduktion des Alkoholkonsums, Verringerung kardiovaskulärer Risikofaktoren (z.B. Nikotinkarenz), regelmäßige körperliche Aktivität [7, 8].

### 2.10.2 Medikamentös

Da die unter 2.10.1 aufgezählten Maßnahmen meist am Willen des Patienten scheitern, bzw. oft nicht ausreichend sind, ist eine medikamentöse Therapie meist unabdingbar. Dazu zählen:

**ACE-Hemmer:** ACE-Hemmer gehören zur Basistherapie der Herzinsuffizienz. Sie bessern sowohl Symptomatik als auch Prognose und sind in allen NYHA-Stadien indiziert. Sie inhibieren die Wirkung des Angiotensin-Converting-Enzyme und haben somit einen Effekt auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), wodurch letztendlich die Nachlast gesenkt wird. Dies wird durch Hemmung der Aldosteron-vermittelten Natrium-Rückresorption als auch der Noradrenalin-Freisetzung erreicht [13]. Weiterhin werden durch kardiales

Remodelling sowohl die Proliferation von Fibroblasten und glatten Muskelzellen beeinflusst, als auch das Myozytenwachstum und die myozytäre Apoptose [13]. Insgesamt senken sie die Mortalität um ca. 25% [17]. Es wurde nachgewiesen, dass die Sterblichkeit nach Myokardinfarkt umso mehr gesenkt wird, je ausgeprägter die linksventrikuläre Funktionseinschränkung ist [15, 18].

*Angiotensin II – Rezeptorantagonisten (Sartane):* Diese wirken durch direkte Blockade am Angiotensin-Rezeptor. In Studien zeigen sie eine vergleichbare Besserung von Symptomen und Prognose wie ACE-Hemmer und sind deswegen bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit (z.B. Reizhusten) von ACE-Hemmern indiziert [15, 19–21].

*Nitrate:* Werden vor allem zur akuten Vor- und Nachlastsenkung und bei gleichzeitiger Hypertonie eingesetzt [8].

*Diuretika:* Diese Medikamentengruppe ist bei jeder Herzinsuffizienz mit Flüssigkeitsretention indiziert und wirkt hauptsächlich vorlastsenkend. Eine Kombination mit ACE-Hemmern ist anzustreben.

*Aldosteronantagonisten:* Können bei NYHA II-IV mit einer EF<40% additiv zu ACE-Hemmer, Diuretikum und Betablocker verabreicht werden. Neben der symptomatischen Besserung erzielen sie auch eine prognostische Verbesserung, die weniger auf der diuretischen Wirkung beruht, als vielmehr auf der Hemmung der Aldosteronwirkung. Aldosteronwerte können bei Herzinsuffizienz bis zu 20-fach erhöht sein und werden durch ACE-Hemmer nur temporär und auch nicht stark genug supprimiert [15, 22, 23].

*Betablocker:* Senken sowohl Mortalität als auch die Symptomatik und sind indiziert in den Stadien NYHA II-IV und einer EF<40%. Durch eine selektive Antagonisierung der Sympathikusaktivität aufgrund einer Blockade v.a. der  $\beta_1$ -Rezeptoren, werden Herzfrequenz und Sauerstoffverbrauch des insuffizienten Herzens gesenkt. Außerdem wird die belastende Katecholaminwirkung am Herzen durch Beeinflussung des Myozytenwachstums und der myozytären Apoptose gesenkt. Insgesamt können so die Mortalität um bis zu 35% gesenkt und Krankenhausaufenthalte vermieden werden (MERIT-HF-Studie) [15, 24–26].



**Herzglykoside:** Durch eine Hemmung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase steigt der intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$  Spiegel im Zellinneren und erzielt eine positiv inotrope Wirkung. Dadurch werden zwar die Symptome gelindert, es kommt jedoch zu keiner Reduktion der Mortalität. Indiziert sind Herzglykoside in den Stadien NYHA II-VI, trotz optimaler Medikation zur Symptomlinderung und bei Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern [15, 27].

**Tabelle 4: Übersicht der medikamentösen Therapiemöglichkeiten nach NYHA-Stadien**

<b>Medikament</b>	<b>NYHA I</b>	<b>NYHA II</b>	<b>NYHA III</b>	<b>NYHA IV</b>
<b>ACE-Hemmer</b>	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
<b><math>\beta</math>-Blocker</b>	Bei Hypertonie und Z.n. Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert	Indiziert
<b>Diuretika</b>	Bei Hypertonie	Bei Hypertonie	Indiziert	Indiziert
<b>AT<sub>1</sub>-Antagonist</b>	Unklar	Bei ACE-Unverträglichkeit	Wie NYHA II	Wie NYHA II
<b>Aldosteron-antagonisten</b>		Indiziert	Indiziert	Indiziert
<b>Herzglykoside</b>			Indiziert	Indiziert

### 2.10.3 Chirurgische- und Schrittmachertherapie

Je nach Ätiologie der Herzinsuffizienz können unterschiedliche chirurgische Verfahren eine Symptomlinderung ermöglichen. So z.B. eine Bypass-Operation oder PTCA nach Myokardinfarkt oder eine Ventrikelreduktionsplastik bei Vorderwandaneurysma [13].

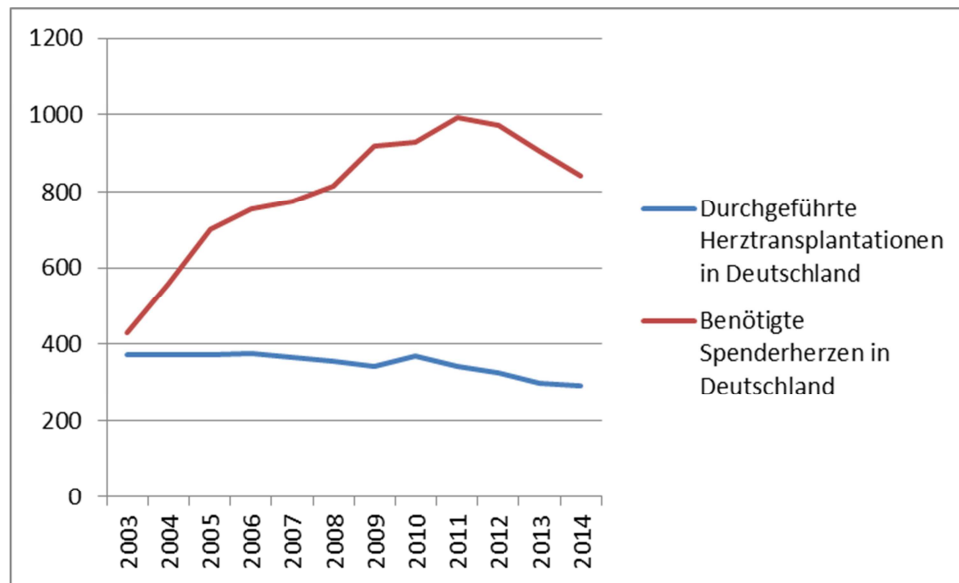
Bei Patienten mit einer  $\text{EF} < 35\%$ , erhaltenem Sinusrhythmus aber asynchroner Ventrikelkontraktion, z.B. aufgrund eines kompletten Linksschenkelblockes (QRS-Komplex  $> 150\text{ms}$ ), kann die sog. kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) therapeutisch angewendet werden. Bei diesem Verfahren handelt es sich um eine biventrikuläre Elektrostimulation, sodass sowohl die linke als auch die rechte Herzkammer wieder synchron schlagen [13]. Da nur ca. 50% von einer CRP profitieren, ist die Patientenselektion essentiell [8]. Durch die Verwendung eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) kann bei Patienten mit

fortgeschrittener Herzinsuffizienz ( $EF < 35\%$ ) die Gesamtletalität um bis zu 30% verringert werden [8, 28, 29].

#### **2.10.4 Herztransplantation**

Im Jahre 1967 gelang dem südafrikanischen Chirurgen Christiaan Barnard am Groote Schuur Hospital in Kapstadt die erste orthotope Herztransplantation, wobei der erste Patient mit einem Spenderherzen 18 Tage überlebte [30]. Heutzutage ist die Herztransplantation ein anerkanntes Therapiekonzept bei terminaler Herzinsuffizienz. Jährlich werden alleine in Deutschland ca. 350 Herztransplantationen durchgeführt, wobei die deutlich besseren Erfolge vor allem auf der Einführung von Ciclosporin A als immunsuppressiver Therapie beruhen [31]. Hauptindikation ist die terminale Herzinsuffizienz ohne pulmonale Hypertonie, bei der bereits alle konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Meistens handelt es sich um Patienten im NYHA-Stadium IV und mit einer  $EF < 20\%$  [8]. Weitere Indikationsstellungen können Tabelle 5, Seite 16 entnommen werden, ebenso wie Kontraindikationen (Tabelle 6, Seite 16).

Eines der Hauptprobleme besteht immer noch in der mangelnden Verfügbarkeit von Spenderherzen. Im Jahre 2013 wurden in Deutschland lediglich 313 Herzen transplantiert, welches der geringste Wert seit Beginn der Zählungen 1994 ist [1, 32]. Eine Ursache ist in den Organspendeskandalen der letzten Jahre zu sehen. Gleichzeitig stieg aber die Zahl der benötigten Spenderorgane um mehr als das Doppelte (siehe Abbildung 3, Seite 15) [33]. Die durchschnittliche Wartezeit für ein Spenderherz liegt bei 6-24 Monaten [34]. Dieser Wert ist deutlich zu hoch, bedenkt man, dass die 1-Jahresletalität im NYHA-Stadium IV ca. 50% beträgt [8].



**Abbildung 3: Entwicklung der durchgeführten Herztransplantationen und der benötigten Organe in Deutschland [33]**

Wurde ein geeignetes Spenderherz gefunden und verlief die Operation komplikationslos (perioperative Mortalität < 10%), erhalten die Patienten eine lebenslange Immunsuppression, meistens in Form einer Tripletherapie mit einem Calcineurin-Inhibitor, einem Hemmer des Zellstoffwechsels und Steroiden. Während des ersten Jahres beträgt die Sterberate 10-15%, vor allem aufgrund schwerer akuter Abstoßungsepisoden oder infektiöser Komplikationen. Das 5-Jahres-Überleben beträgt ca. 60-70% [31, 35]. Langzeitergebnisse gibt es nur wenige, allerdings konnte in Studien ein 15-Jahres-Überleben von 35,6% und eine Überlebensrate nach 20 Jahren von 24,2% gezeigt werden [36]. Neueste Kohortenvergleiche der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) lassen allerdings darauf schließen, dass sich die Einjahres-Überlebensrate zwischen 2002 und 2011 nicht mehr verbessern lassen konnte [35].

**Tabelle 5: Indikationen zur Herztransplantation gemäß Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer gemäß §16 des Transplantationsgesetzes (TPG) [37]**

Anamnese	Ruhedyspnoe, NYHA-Stadium IV
Untersuchungen	Linksherzdekompensation (Kaltschweißigkeit, schneller, flacher Puls, feuchte Rasselgeräusche) Rechtsherzdekompensation (Jugularvenenprominenz, Lebervergrößerung, Ikterus, Aszites, Ödeme)
Labor	Serum-Natrium-Erniedrigung <135 mmol/l Serum-Noradrenalin (>800 pg/ml) / Renin (>15 ng/ml/h) / ANP (>125 pg/ml)
EKG	Komplexe ventrikuläre Arrhythmien
Echokardiographie	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser >75 mm Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser >65 mm Verkürzungsfraction <15 %
Hämodynamik	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <20% Herzindex <2 l/min/m <sup>2</sup> Linksventrikulärer enddiastolischer Druck >20 mmHg Zentraler Venendruck >15 mmHg
Röntgen-Thorax	Herz-Thorax-Quotient >0,55
Funktionsdiagnostik	Maximale O <sub>2</sub> -Aufnahme <10-14 ml/kg/min

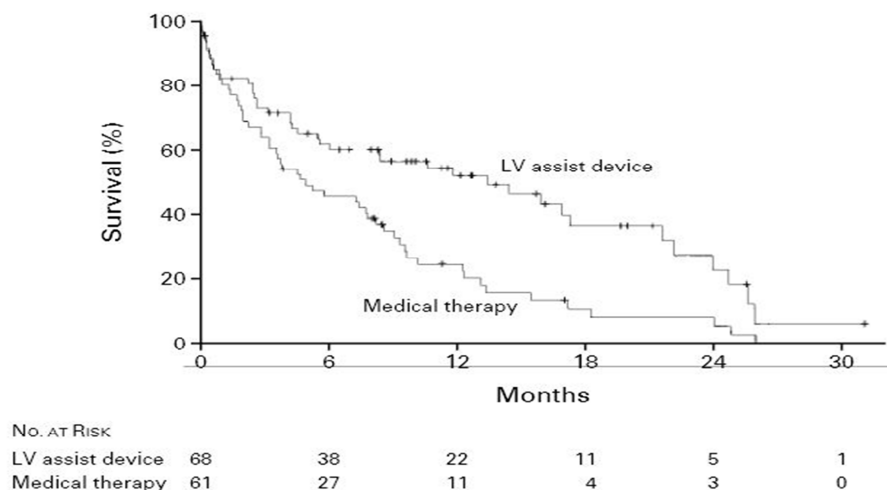
**Tabelle 6: Kontraindikationen für eine Herztransplantation [8]**

Kontraindikationen	Schwere pulmonale Hypertonie
	Aktive Infektionskrankheiten
	Malignome
	Leber-/Niereninsuffizienz
	Signifikante periphere/zerebrovaskuläre AVK
	Prognostisch ungünstige Systemerkrankungen
	Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
	Lebensaltersgrenze > 70J

### 2.10.5 Herzunterstützungssysteme (Assist-Devices)

Eine weitere Möglichkeit ist die maschinelle Unterstützung des Herzens. Aufgrund des demographischen Wandels wird es in Zukunft immer mehr Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz geben. Da es nach zwei großen Organspendeskandalen zu einem dramatischen Abfall der Spenderherzzahlen kam, gewinnt die maschinelle Unterstützung immer mehr an Bedeutung, obwohl die Herztransplantation mit 5-Jahres Überlebensraten von 60-70% nach wie vor Goldstandard ist [31]. Außerdem konnte in Studien gezeigt werden, dass die VAD – Therapie der medikamentösen Standardtherapie deutlich überlegen ist und das Sterberisiko während des ersten Jahres um 48% senkt. Nach zwei Jahren betrug das Überleben in der „Medikamenten-Gruppe“ lediglich 8%, während in der „VAD-Gruppe“ noch 23% am Leben waren (siehe Abbildung 4, Seite 17) [4].

Hauptkomplikationen sind immer noch Infektionen, Nachblutungen, maschinelles Versagen und Thrombembolien. Dank der kontinuierlichen Verbesserung dieser Systeme konnte die Komplikationsrate in den letzten Jahren jedoch schon gesenkt werden und es ist zu erwarten, dass dieser Trend durch zukünftige Weiterentwicklungen anhält. Im folgenden Kapitel werden zuerst die aktuell relevanten Herzunterstützungssysteme vorgestellt, wobei das Augenmerk dieser Dissertation auf das Jarvik-2000 System gerichtet ist.



**Figure 2.** Kaplan–Meier Analysis of Survival in the Group That Received Left Ventricular (LV) Assist Devices and the Group That Received Optimal Medical Therapy.

Crosses depict censored patients. Enrollment in the trial was terminated after 92 patients had died; 95 deaths had occurred by the time of the final analysis.

**Abbildung 4:** Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich: Medikamentöse Therapie - VAD [4]

### **3 Überblick über die verschiedenen Assist-Devices**

#### **3.1 Funktionsprinzip**

Grundsätzlich muss man bei der Vielzahl angebotener Systeme zwischen einem kompletten Herzersatz, dem „total artificial heart“ (TAH) und ventrikulären Unterstützungssystemen (VAD) unterscheiden. Bei letzteren kann man nochmals zwischen reinen linksventrikulären (LVAD), reinen rechtsventrikulären (RVAD) oder biventrikulären Systemen (BVAD) differenzieren.

Des Weiteren grenzt man pulsatil arbeitende Verdränger- bzw. Sackpumpen, von Rotationspumpen ab, welche einen kontinuierlichen Blutfluss erzeugen. Als Antriebstechnik kann zwischen pneumatischen-, elektromechanischen-, elektromagnetischen-, oder elektrohydraulischen Antrieben gewählt werden [38].

Je nach Lage der Pumpe werden folgende Systeme unterschieden: Extrakorporale Systeme (z.B. ECMO) finden Verwendung bei kurzzeitiger Unterstützung. Parakorporale, sprich am Körper des Patienten befestigte Systeme, helfen zur mittelfristigen Herzunterstützung. Intrakorporale Systeme sind zur Langzeitnutzung vorgesehen, wobei sich auch die Pumpe im Körperinneren, normalerweise im Thorax- oder Bauchraum, befindet. [38].

### 3.2 HeartMate II

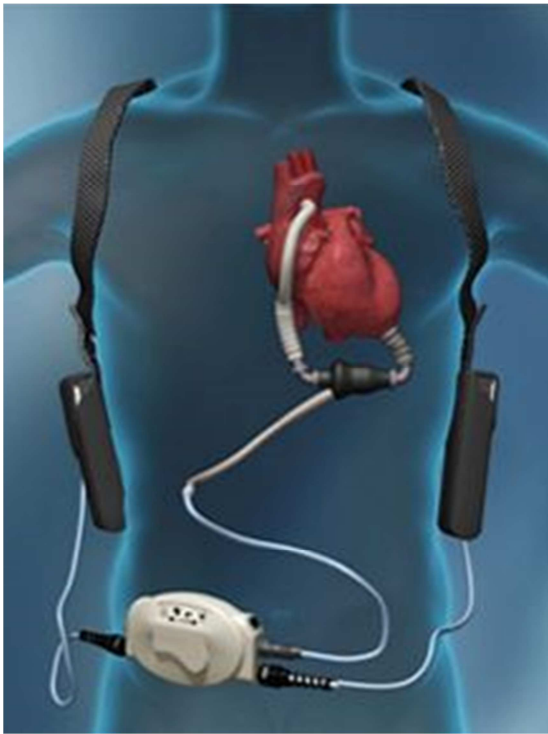


Abbildung 5: HeartMate II Übersicht [39]

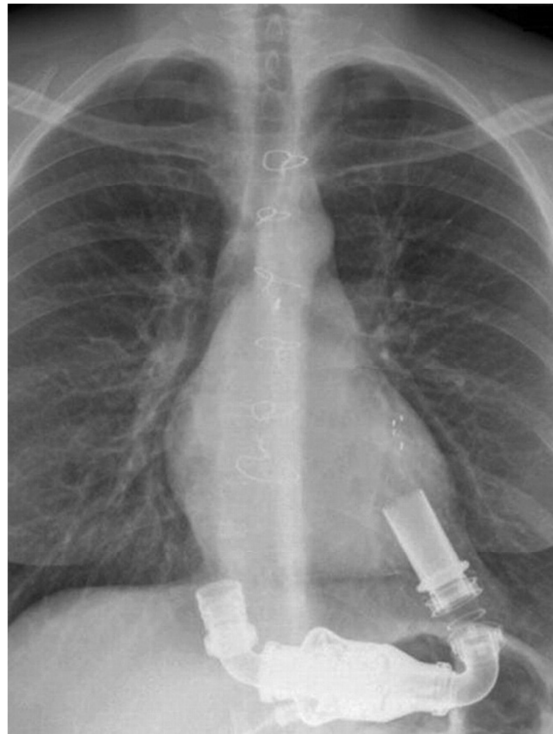


Abbildung 6: HeartMate II Röntgenthorax [40]

Das HeartMate II wurde von der Firma Thoratec Corporation entwickelt, zum ersten Mal im Jahre 2000 implantiert und stellt ein intrakorporales System dar [41].

Es besteht aus einem Einflusstutzen, einer kleinen Axialpumpe aus Titan mit einem Volumen von 124 ml und einem Ausflusstutzen. Der Rotor in der Pumpe wird, ebenso wie beim Jarvik-2000, über ein elektromagnetisches Feld angetrieben und erreicht einen Durchfluss von bis zu 10 l/min. Es handelt sich um ein intrakorporales System, bei dem der Einflusstutzen im linken Ventrikel implantiert wird, die Pumpe horizontal liegt und über den outflow-conduit mit der Aorta ascendens verbunden ist (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6, Seite 19). Steuerung und Stromversorgung verlaufen über ein abdominal austretendes Kabel, das mit der Steuerungseinheit verbunden ist (siehe Abbildung 5, Seite 19). Diese bezieht den Strom zur Geräteversorgung über zwei Batterien, die über Schultergurte seitlich am Körper getragen werden.

Dieses System wird momentan nur als LVAD eingesetzt, zeigt dort aber gute Ergebnisse und eine Überlebensrate von knapp 87% in den ersten 6 Monaten

[42]. Hauptprobleme bei diesem System als LVAD sind Kabelinfektionen (24,5%), Apoplex/TIA (8,8%), und gastrointestinale Blutungen (17,6%) [43]. Eine andere Studie, die direkt die Infektionsrate zwischen HeartMate II und Jarvik-2000 vergleicht, kommt zu dem Ergebnis, dass beim Jarvik-2000 System signifikant weniger Infektionen auftreten (16%). Beim HeartMate kommt es hingegen in 64% der Fälle zu Kabelinfektionen und in 45% der Fälle zu Pumpentaschen-Infektionen (siehe Abbildung 7 a und b, Seite 20) [44].

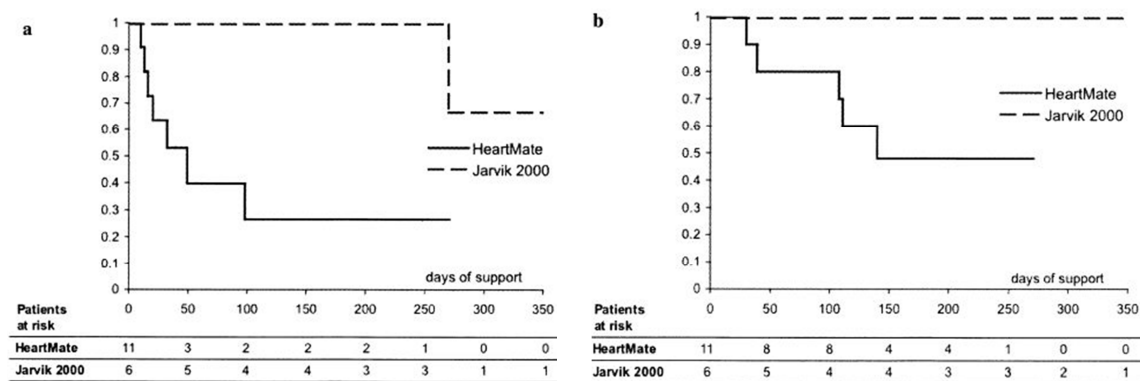


Abbildung 7: a) Nichtauftreten von Drivelineinfektionen b) Nichtauftreten von tiefen Pumpentascheninfektionen [44]

### 3.3 Novacor

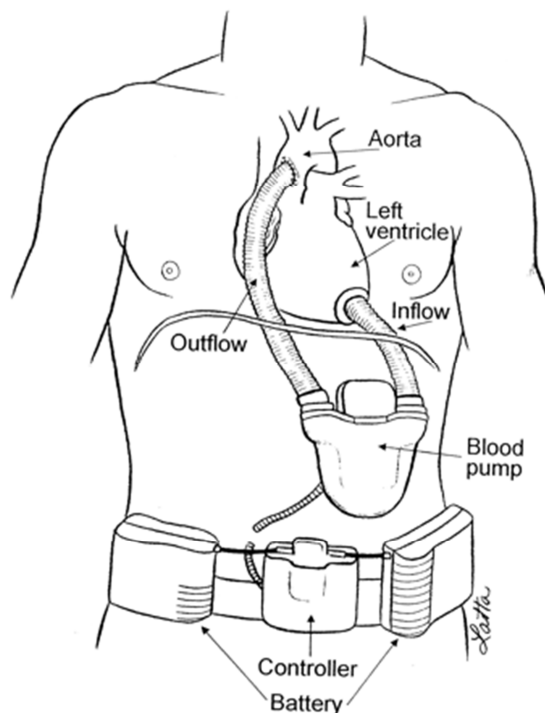


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Novacor [45]



Das Novacor ist ein linksventrikuläres, intrakorporal liegendes VAD. Es zählt zu den ersten implantierten Unterstützungssystemen, wurde mittlerweile bei 1700 Patienten eingesetzt und wird vor allem als Überbrückung zur Transplantation genutzt [46]. Seine Besonderheit besteht in der pulsatischen Funktionsweise: Der Blutsack aus Polyurethan im Inneren des Devices füllt sich passiv durch die Zulaufkanüle im linken Ventrikel und wird dann aktiv durch einen elektromagnetischen Mechanismus komprimiert. Durch Ventile, ähnlich den Herzklappen, wird ein gerichteter Blutstrom von 70 ml erzeugt [46, 47]. Die Novacor Pumpe wird im präperitonealen Raum, hinter dem Rectus abdominis Muskel implantiert und mittels Zu- und Abflusskanüle mit dem Herzen bzw. der Aorta verbunden, wobei diese das Diaphragma durchbrechen [48]. Ein Problem dieses Systems stellen Infektionen dar, die sich entlang des Verbindungskabels ausbreiten können, bis hin zur Infektion der Pumpentasche [49].

### 3.4 HeartWare



Abbildung 9: Außenansicht HeartWare [50]

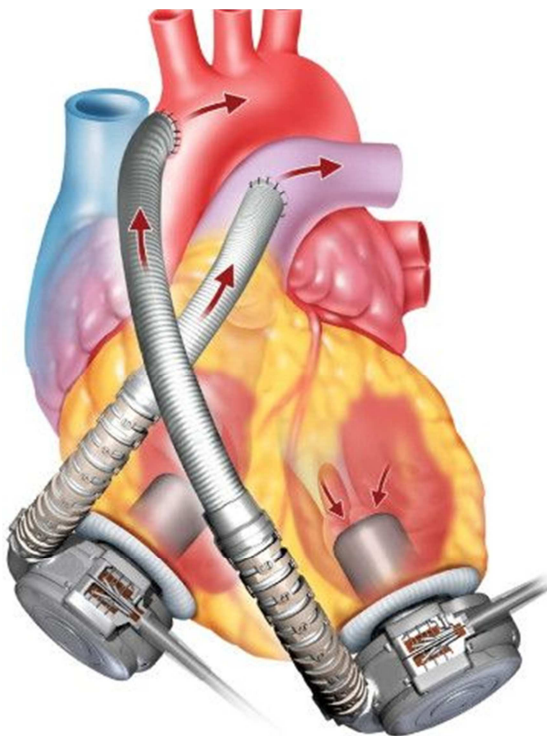


Abbildung 10: Innenansicht HeartWare [50]

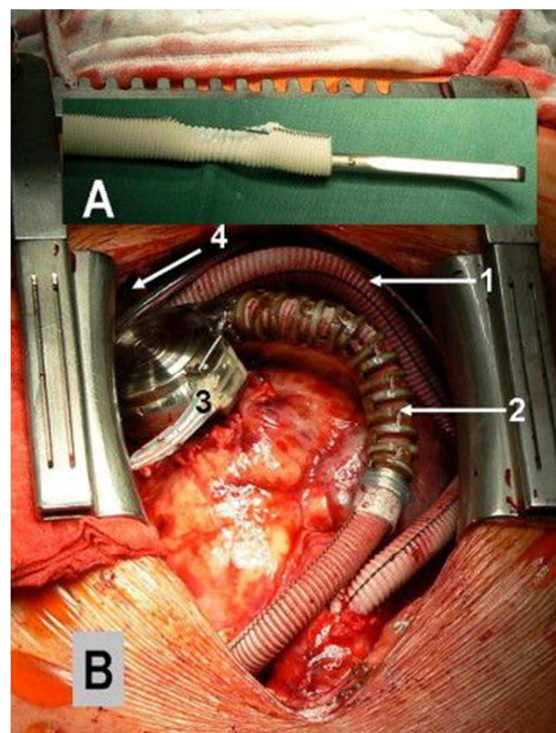
Beim HeartWare System handelt es sich um eine intrakorporal liegende Pumpe mit einem Volumen von ca. 50 ml und einem maximalen Durchfluss von bis zu 10 l/min. Ähnlich wie das Jarvik-2000 System wird es direkt in den linken bzw. rechten Ventrikel implantiert, wodurch ein langer Einfluss Schlauch wie beim HeartMate wegfällt und die Pumpe direkt im Perikardraum liegt [51]. Auch hier ist das einzig bewegliche Stück der rotierende Impeller, der durch passive Magnete bzw. hydrodynamisch in Position gehalten wird und sich somit kontaktlos drehen kann [52]. Überlebensraten beim reinen LVAD Einbau liegen

bei 84% nach einem Jahr und bei 79% nach zwei Jahren [53]. Jedoch kam es auch hier in Studien zu einer Infektion der zuführenden Kabel bei 17% der Patienten innerhalb des ersten Jahres. Blutungen, die eine erneute Operation nötig machten, traten bei knapp 15% auf, gastrointestinale Blutungen bei 13% [51]. In 5% der Fälle kam es zu einer Perikardtamponade und in 15% zu einem Apoplex/TIA [51].

Auch biventrikulär kommt dieses System erfolgreich zum Einsatz. Wie beim Jarvik-2000 wird das LVAD apikal implantiert und mit der Aorta ascendens verbunden, während das RVAD mit dem Truncus pulmonalis konnektiert wird (siehe Abbildung 11, Seite 22 und Abbildung 12, Seite 22). Beide Pumpen verbleiben intraperikardial.



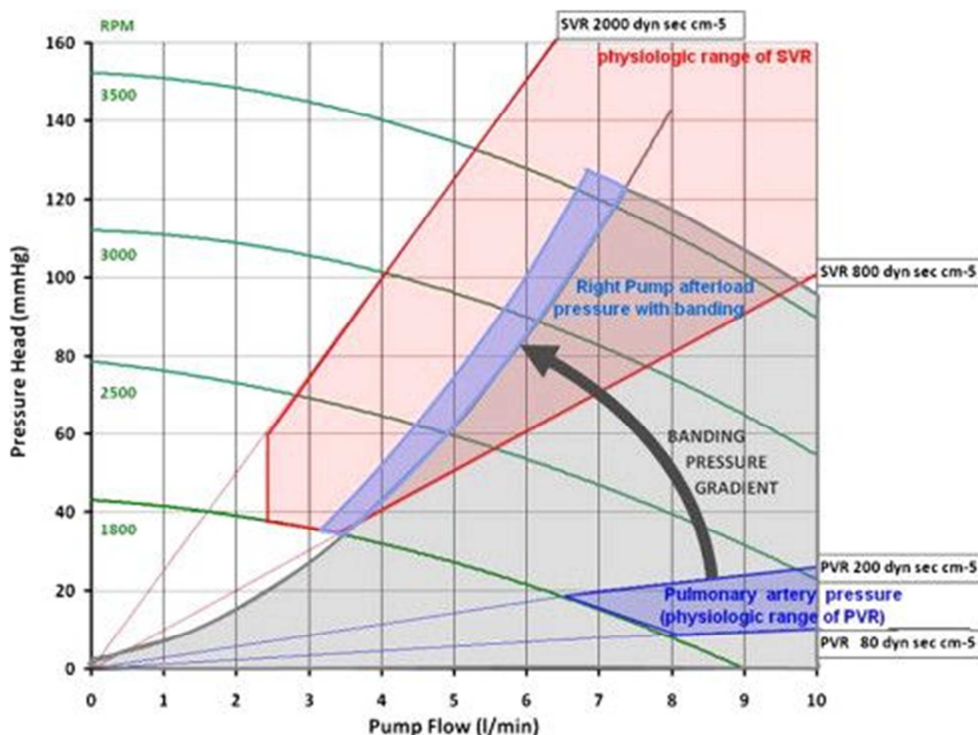
**Abbildung 11: Funktionsschema eines HeartWare BVAD [54]**



**Abbildung 12: Intraoperatives Bild einer BVAD Implantation: 1=Ausfluss LVAD, 2=Ausfluss RVAD, 3=RVAD, 4=LVAD [55]**

Beim biventrikulären HeartWare Einbau zeigt sich ein spezielles BVAD Problem: Da der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) mit Normwerten zwischen  $155\text{--}255 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$  bedeutend geringer ist als der totale periphere Widerstand ( $\text{TVR} = 1000 - 15000 \text{ dyn} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ ) und der Pumpenfluss

davon abhängig ist, muss das RVAD auf eine deutlich geringere Förderleistung eingestellt werden. Ansonsten kommt es zur Überladung der Lungenstrombahn und zum Lungenödem. Da bei sehr geringen Umdrehungsraten eine Thrombosierung oder Rotor-Instabilität vorkommen kann, wählt man hier die Möglichkeit der mechanischen Verengung des outflow-conduits durch Zunähen (Reduktion von 10 mm auf 5 mm) [54–56]. Durch die Engstelle erfolgt eine künstliche Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstandes und das RVAD kann im normalen Umdrehungsbereich arbeiten (siehe Abbildung 13, Seite 23).



**Abbildung 13:** Förderleistung des HeartWare in Abhängigkeit von der Umdrehungszahl und dem Afterload. Verlagerung des RVAD Durchflusses durch Striktur in normale Umdrehungsbereiche [55]

In einer Studie wurde acht Patienten ein HeartWare BVAD implantiert. Von diesen acht Personen verstarb einer aufgrund von Multiorganversagen, ein anderer Patient nach LVAD Thrombose und folgendem Rückwärtsversagen mit Lungenödem. Der weitere Patientenverlauf ist leider unbekannt [55]. Auch in Hannover wurde durch Strueber et al. ein BVAD HeartWare als bridge-to-transplantation implantiert. Dort bestand bei Veröffentlichung eine Unterstützungszeit von 180 Tagen [57]. Wie bei den meisten Herzunterstützungssystemen, kommt es auch hier, vermutlich aufgrund des LVADs zu gastrointestinalen Blutungen [58]. Auch am deutschen Herzzentrum

Berlin wurde dieses System biventrikulär implantiert, wobei 82% der Patienten 30-Tage überlebten [56]. Eine Studie konnte keine klinisch relevanten Unterschiede in der Hämolyse beim Vergleich zwischen LVAD und BVAD Implantation nachweisen [59].

Insgesamt zeigt auch das HeartWare-System im biventrikulären Einsatz gute Resultate und sollte auf jeden Fall weiterverfolgt werden. Allerdings ist eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität durch die im BVAD Betrieb nötigen zwei Controller und vier Batterien gegeben [52, 55].

### 3.5 Berlin Heart

Die Firma Berlin Heart, mit Sitz in Deutschland, bietet zwei unterschiedliche Systeme an. Zum einen das Berlin Heart INCOR, welches intrakorporal implantiert wird und das Berlin Heart EXCOR, welches parakorporal platziert ist.

#### 3.5.1 Berlin Heart INCOR

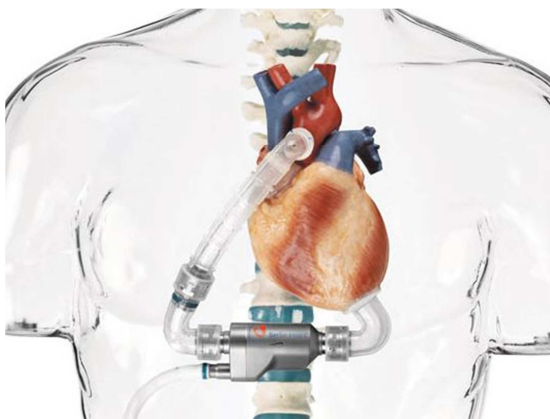


Abbildung 14: Intrakorporale Komponenten [60]

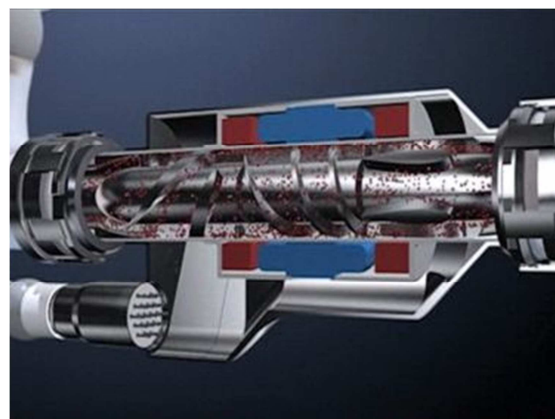


Abbildung 15: Saggitalschnitt der Pumpe [60]

Das INCOR System ähnelt dem zuvor beschriebenen HeartMate II. Es besteht ebenfalls aus Einlasskanüle, Axialpumpe, Hauptakku, Steuereinheit, Pumpenkabel und Auslasskanüle (siehe Abbildung 14). Die Akkulaufzeit beläuft sich auf 8h. Das Kernstück, die Pumpe, besteht aus heparinbeschichtetem Titan und erzielt eine Pumpleistung von bis zu 6 l/min, die durch das Prinzip der archimedischen Schraube erzeugt wird (siehe Abbildung 15). Durch die aktiv magnetische Lagerung besteht kaum mechanischer Verschleiß, sodass es zur



langfristigen Therapie verwendet werden kann. Dieses System wurde bis jetzt nur als LVAD eingesetzt [60].

### 3.5.2 Berlin Heart EXCOR



Abbildung 16: EXCOR Pumpe [61]



Abbildung 17: BVAD Excor [62]

Im Gegensatz zum reinen LVAD INCOR, wird das EXCOR auch als BVAD verwendet und deswegen hier auch ausführlicher beschrieben.

Das EXCOR System besteht aus folgenden Komponenten: Silikonkanülen, parakorporale Membranpumpen (siehe Abbildung 16) und einem mobilen Antrieb mit Akkuversorgung. Ein Vorteil des EXCOR Systems ist das breite Portfolio, denn es gibt bereits verschiedene Pumpengrößen mit Volumina von 50, 60 und 80 ml. Diese bestehen aus einem transparenten Polyurethanegehäuse zur besseren Sichtkontrolle des Blutflusses bzw. Erkennen von Thromben. Alle Blutkontaktflächen sind mit einer bioaktiven Oberfläche beschichtet, um eine gute Blutkompatibilität zu gewährleisten. Die Pumpen sind entweder mit mechanischen Kippscheiben oder Drei-Segel-Klappen aus Polyurethan, die geräuscharm arbeiten, ausgestattet. Auch bei den Verbindungskanülen kann man zwischen Durchmessern von 5 mm – 16 mm und Längen zwischen 150 mm und 360 mm wählen [63].

Die Kanülen können entweder atrial oder apical implantiert werden und treten abdominal aus (siehe Abbildung 18, Seite 26). Dort befinden sich die parakorporalen Pumpen, die über ein pneumatisches, also pulsatil arbeitendes System angetrieben werden. Mit der stationären Antriebseinheit können sowohl Pumpfrequenz, Betriebsmodus und Treibdrücke, als auch die Steuerung von BVADs im Gleichtakt, Gegenteil oder Einzelansteuerung programmiert werden.

Das mobile Antriebssystem befindet sich auf einem kleinen Wagen und besteht aus einer Steuerungseinheit, die durch neuentwickelte Regelungstechnik, die Treibdrücke an die körperliche Belastung anpassen kann sowie aus zwei Akkus mit einer Laufzeit von 10 Stunden (siehe Abbildung 19, Seite 26) [63].

Noch liegen nur sehr wenige Ergebnisse zum biventrikulären Gebrauch vor. Allerdings zeigte bereits eine Studie bei Kindern, dass eines der Hauptprobleme in der Thrombosierung der Pumpe liegt. So musste bei vier Kindern dreimal das Pumpsystem ausgetauscht werden. Bei einem Kind kam es zu einer Ruptur der Antriebsmembran [64, 65]. Eine veröffentlichte Fallpräsentation zeigt einen Patienten, der 4 Jahre lang mit einem EXCOR System als bridge-to-transplantation überlebte, bis er letztendlich ein Transplantat bekam [66].

Auch wenn die Implantation eines parakorporalen Systems einfacher und weniger invasiv ist und durch die extrakorporale Lage die Möglichkeit besteht, die Pumpe auszutauschen oder anzupassen, geht dies doch mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität einher. Neben dem relativ großen „mobilen“ Akkuwagen, ist es für die Patienten auch belastend, Schlauchsysteme und Pumpen extrakorporal zu tragen.



Abbildung 18: Implantationsschema BVAD [67]



Abbildung 19: Mobile Versorgungseinheit [63]

## **4 Das Jarvik-2000 System**

### **4.1 Kurzbeschreibung**

Unter dem Jarvik-2000 versteht man ein Herzunterstützungssystem, das fest in den linken oder den rechten Ventrikel implantiert werden kann und so das Herzzeitvolumen steigert oder erst ein suffizientes Herzzeitvolumen (cardiac output) ermöglicht. Es handelt sich dabei nicht um eine dem Herzen nachempfundene Pumpe, die durch Kontraktion Blut auswirft, sondern um eine Axialpumpe, die mittels eines Propellers einen konstanten Blutfluss sicherstellt. Betrieben wird diese Pumpe über eine externe Stromversorgung, die am Körper befestigt werden kann und die Pumpe entweder über ein Abdominalkabel oder über einen retroaurikulär positionierten Stecker mit Strom versorgt.

### **4.2 Geschichte und Entwicklung**

#### **4.2.1 Vorgeschichte**

Nachdem Christian Bernard 1967 die erste menschliche Herztransplantation durchgeführt hatte, weckte die Möglichkeit, Menschen mit einer Herzerkrankung durch einen Herzersatz zu therapieren, weltweit breites öffentliches Interesse [68].

Zusammen mit diesem medizinhistorischen Ereignis und den Problemen, die eine allogene Transplantation mit sich bringen, wie Immunsuppression, Infektionsgefahr und Organmangel, rückte auch das „artificial-heart programme“ des National Institutes of Health (NIH) in die Öffentlichkeit, das seit den 1960-er Jahren mechanische Herzen entwickelte. Bereits 1969 wurde durch Denton Cooley ein künstliches Herz in einen Patienten implantiert, der damit drei Tage überlebte, bis ein geeignetes Spenderherz gefunden wurde. Dieses Ereignis legte den Grundstein für die heute übliche bridge-to-transplantation-therapy [68].

#### 4.2.2 Jarvik-7

Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung von künstlichen Herzen war die Erfindung des Jarvik-7 durch Dr. Robert Jarvik (siehe Abbildung 20 ). Bei dieser Pumpe handelte es sich um ein „total artificial heart“ (TAH), das dem menschlichen Herzen nachempfunden war und an dessen Stelle implantiert wurde (orthotope Transplantation).



Abbildung 20: Dr. Robert Jarvik [69]



Abbildung 21: Jarvik-7 Total artificial heart [70]

Das Jarvik-7 bestand aus zwei, den Herzventrikeln nachgebauten Pumpen aus Polyurethan, die über ein pneumatisches System betrieben wurden und so eine Blutzirkulation zwischen 40 und 120 Schlägen pro Minute erreichen konnten (siehe Abbildung 21). Die Pumpe wurde direkt über eine Dacronmembran an den Vorhöfen befestigt. Das Steuergerät, angeschlossen an Druckluft, Vakuum und Strom, musste auf einem kleinen Wagen transportiert werden [70]. Der erste Einsatz dieses Systems wurde am 2. Dezember 1982 an der University of Utah durchgeführt. Der Chirurg DeVries setzte dem Patienten Barney Clark ein Jarvik-7 Kunstherz ein und dieser überlebte damit 112 Tage [68, 70]. Bis 1985 wurden weitere fünf Jarvik-7 Systeme implantiert, wobei die maximale Unterstützungszeit bei 620 Tagen lag [70]. Auch heute noch wird das System unter dem Namen „CardioWest total artificial heart“ angeboten und eingesetzt [68].



### 4.2.3 Ventrikuläre Unterstützungssysteme

Vor ca. 25 Jahren wurden dann die ersten ventricular assist devices (VADs) entwickelt, die die Idee verfolgten, nicht mehr das gesamte menschliche Herz ersetzen zu wollen, sondern nur dessen unzureichende linksventrikuläre Funktion zu kompensieren. Außerdem erhoffte man sich durch Einsatz von VADs und dem somit weiterhin im Körper enthaltenen Herzen, eine große psychologische Hürde zu umgehen [71]. Denn auch Dr. Jarvik wusste schon: *"Removing a person's heart is one of the most dramatic surgical procedures one can imagine"* [70]. Die ersten Unterstützungssysteme waren allerdings noch sehr schwer und unhandlich, arbeiteten meist pulsatil und man versuchte den kompletten cardiac output zu ersetzen [72]. Erst Weiterentwicklungen machten sich den Umstand zunutze, dass selbst schwer geschädigte Herzen noch eine Ventrikelfunktion besitzen. Auch das Jarvik-2000 System konnte, nur basierend auf dieser Erkenntnis, so klein, kompakt und damit auch weniger fehleranfällig konstruiert werden [71]. Außerdem nutzt man so den Umstand, dass jeder unterforderte Muskel mit der Zeit atrophisch wird, zu seinem Vorteil, insofern, dass sich ein entlastetes aber noch schlagendes Herz wieder von selbst regenerieren kann [71]. Auch die Patienten profitieren von dieser Entwicklung durch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität. Dies zeigt sich unter anderem auch daran, dass zunehmend mehr dieser Systeme als destination-therapy zum Einsatz kommen statt als bridge-to-transplantation.

### 4.2.4 Das Jarvik-2000

Das Jarvik-2000 System ist eines der modernsten Herzunterstützungssysteme weltweit, das erst seit 2005 eine allgemeine Zulassung in Europa hat [73]. Aufgrund seiner geringen Größe und außergewöhnlichen Konstruktion treten nur selten so gefürchtete Komplikationen wie Thrombembolien oder Infektionen auf, sodass dieses Herzunterstützungssystem, als eines der wenigen, auch langfristig implantiert werden kann. Während der Einsatzbereich anfangs vor allem in der bridge-to-transplantation Therapie lag, wird es heute zunehmend auch als destination-therapy oder auch als bridge-to-recovery Therapie genutzt. Im Jahr 2000 erhielt es Peter H. im Alter von 63 Jahren als erster destination-therapy-Patient und brach den bis dahin längsten Überlebensrekord mit einem



Abbildung 22: Peter H., erster destination-therapy Patient [71]

Herzunterstützungssystem, bis er 7,5 Jahre später an Nierenversagen verstarb (siehe Abbildung 22) [74]. Entwickelt wird das Jarvik-2000 seit 1988 von der Firma „Jarvik Heart“, die 1993 mit ersten Tierversuchen startete. Bis zur aktuellen Version wurde das ursprünglich 260g schwere und 60ml große Gerät immer wieder verbessert und angepasst [75].

### 4.3 Weltweite Implantationszahlen und Unterstützungszeiten

Bis zum Jahr 2011 wurde insgesamt 414 Patienten ein Jarvik-2000 System implantiert, wobei 135 davon einen retroaurikulären Stecker und 279 ein abdominales Kabel bekamen. Die durchschnittliche Unterstützungszeit lag bei 356 Tagen und die kumulative bei 273 Jahren [76]. Im Klinikum Großhadern wurden zwischen 2008 und 2010 insgesamt 21 Jarvik-2000 Systeme eingesetzt (siehe Abbildung 23, Seite 30).

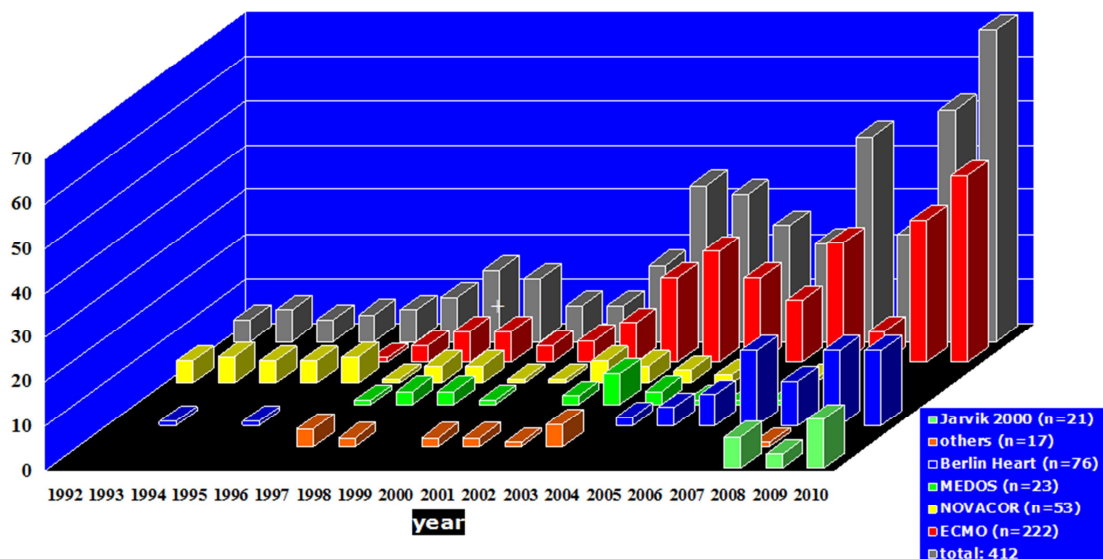


Abbildung 23: Implantationszahlen am Klinikum Großhadern [76]

## 4.4 Aufbau und Funktionsweise

### 4.4.1 Komponentenüberblick

Das komplette Jarvik System beinhaltet folgende intra- und extrakorporale Komponenten (siehe Abbildung 24, Seite 31):

- Intrakorporal:
  - Pumpe (1)
  - Outflow conduits (2)
  - Sockel (Mastoidkabel) bzw. Velour (Abdominalkabel) (3)
  - Verbindungskabel (Pumpe-Sockel) (4)
- Extrakorporal
  - Verbindungskabel (Sockel-FlowMaker) (5)
  - FlowMaker Steuergerät (6)
  - Li-Ionen Batterie (7)
  - Y-Kabel (FlowMaker-Batterie)



Abbildung 24: Komponenten des Jarvik-2000 [modifiziert nach ([77], Seite 4)]

#### 4.4.2 Die Pumpe



Abbildung 25: a) Jarvik-2000 im Vergleich zu einer AA-Batterie b) Erste Version [78]

Das Herzstück des Jarvik-2000 (siehe Abbildung 25) ist eine Axialpumpe, die zur Gruppe der Strömungspumpen zählt und die aus einem Propeller besteht, der in einem rohrförmigen Pumpengehäuse aus Titan befestigt ist. Diese Pumpenform hat den Vorteil, dass nur ein einziges bewegliches Element verwendet wird und trotz der sehr kleinen Größe eine gute Pumpleistung erzielt werden kann [79].

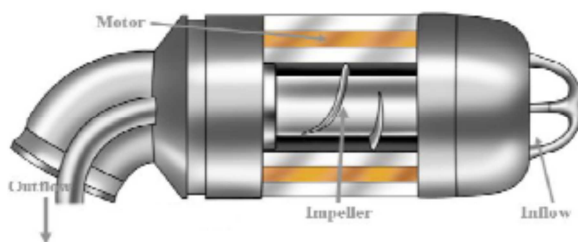
Die Pumpe wird im Apex des linken bzw. rechten Ventrikels positioniert und über die Ausflusskanüle wahlweise mit der Aorta ascendens oder descendens bzw. dem Truncus pulmonalis verbunden. Mit einem Volumen von  $25 \text{ cm}^3$ , einem Gewicht von 90 g, einer Länge von 5,5 cm und einem Durchmesser von 2,4 cm hat sie lediglich die Größe einer AA-Batterie (siehe Abbildung 25, Seite 32) und zählt somit zu den kleinsten Herzpumpen der Welt (siehe Tabelle 7, Seite 33) [79–81]. Der zentral gelegene Elektromotor besitzt einen sogenannten Impeller, der aus einem Neodym-Eisen-Bohr-Magneten und zwei schraubförmig angeordneten Flügeln besteht, die in einem Keramiklager laufen. Ein elektromagnetisches Feld wird über Kupferspulen aufgebaut (siehe Abbildung 26, Seite 33), das Blut wird durch die Propellerrotation angesaugt und durch die outflow-conduits (16mm Durchmesser) in Aorta oder Truncus pulmonalis gepresst [79, 81].

Dafür wurden die Propeller so konstruiert, dass Blutbestandteile geschont werden und die Hämolyse möglichst gering ausfällt. Außerdem bestehen alle, mit dem Blut in Kontakt kommende Pumpenteile, aus Titan, das die Hämolyse

und Thrombenbildung zusätzlich verringern soll. Aufgrund des kontinuierlichen Blutflusses sind weder Klappen noch sich kontrahierende Kammern notwendig [81].

**Tabelle 7: Übersicht Pumpenspezifikationen [80–82]**

Bezeichnung	Volumen	Gewicht	Länge	Pumpen Durchmesser	Conduit Durchmesser
Größe	25 ml	90 g	5,5 cm	2,4 cm	1,6 cm

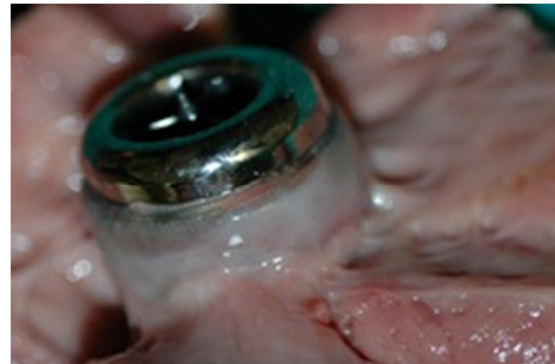
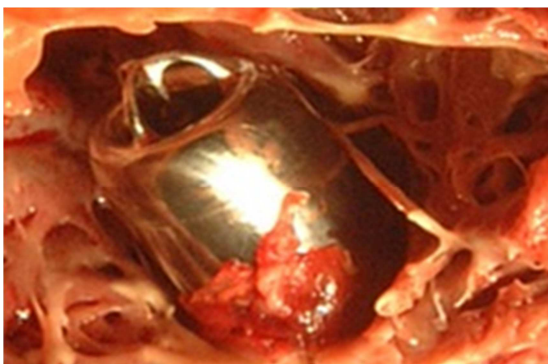


**Abbildung 26: Innenansicht des Jarvik-2000 [79]**



**Abbildung 27: Jarvik-2000 mit mikrosphärischer Beschichtung [76]**

Die neueste Pumpengeneration, die seit 2008 verwendet wird, besitzt auf ihrer Außenoberfläche eine mikrosphärische Beschichtung aus Titangranulat (siehe Abbildung 27, Seite 33), welche, im Vergleich zu einer glatten Oberfläche, die Epithelialisierung mit Myokardendothel fördert (siehe Abbildung 28 a und b). Deren Vorteil besteht darin, dass sich durch das „Einwachsen“ der Pumpe keine Thromben in dem Spalt zwischen Myokard und Pumpe bilden können wodurch das Thrombembolierisiko signifikant verringert werden konnte [83].



**Abbildung 28: a) Jarvik-2000 ohne Beschichtung b) Mit mikrosphärischer Beschichtung [76]**

Ebenfalls erst eine Entwicklung der letzten Jahre sind unterschiedlich große Pumpsysteme (siehe Abbildung 29, Seite 34), durch die das Einsatzspektrum weiterhin ausgedehnt und unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten denkbar erscheinen. So kann man z.B. auch eine kleinere, für den pädiatrischen Bereich vorgesehene Pumpe in den rechten Ventrikel implantieren, da dieser auch mit niedrigerer Drehzahl versorgt werden kann. In den linken Ventrikel wird dann eine normale Erwachsenenpumpe eingebaut.



**Abbildung 29: Unterschiedliche Pumpenvarianten [76]**

#### **4.4.3 Verbindung von der Pumpe zum Steuergerät**

Zur Verbindung zwischen Pumpe und Steuergerät stehen beim Jarvik-2000 grundsätzlich zwei verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Zum einen kann das Kabel, wie bei den meisten anderen VADs auch, über einen abdominalen Austrittspunkt nach extrakorporal verlagert werden. Zum anderen ist es möglich, das Kabel durch den Thorax bis nach retroaurikulär zu tunneln, was die neuere und momentan auch favorisierte Technik ist. In diesem Fall dient ein neunpoliges, um sich selbst gedrehtes und einzeln isoliertes Kabel, das von einem Silikonschlauch ummantelt wird, als Verbindung zwischen Pumpe und retroaurikulär angebrachtem Sockel (siehe Abbildung 30, Seite 35). Der Sockel fungiert als Schleuse zwischen intra- und extrakorporal. Außen besteht er aus einem 3-Pin-Stecker, in den das Verbindungskabel zum Steuergerät eingestöpselt wird (siehe Abbildung 31, Seite 35). Das Material der Steckerstifte ist aus vergoldetem Edelstahl, um Korrosion zu verhindern. Es wird empfohlen,



dieses Kabel aus Sicherheitsgründen alle 6 Monate austauschen zu lassen ([77], Seite 12).

Das externe Netzkabel ist wasserdicht, sodass Duschen, Baden und Waschen problemlos möglich sind. Die Haut um den Sockel sollte täglich mit einer milden Seife und gelegentlich mit einer Wasserstoffperoxid-Lösung gereinigt werden ([77], Seite 13). Es gibt die Möglichkeit, ein Verlängerungskabel zwischen Steuergerät und Pumpe zwischenschalten, das bis auf 1,8 m erweitert werden kann, um Alltagsgeschehen wie Duschen und Schlafen zusätzlich zu erleichtert ([77], Seite 12). Das externe Kabel sollte zum Schutz eines Kurzschlusses nicht vom Patienten entfernt werden ([77], Seite 13).



Abbildung 30: Ohrkonnektor [77]

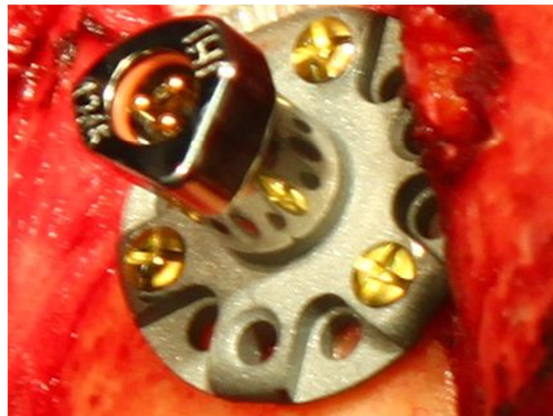


Abbildung 31: Steckersockel [16]

#### 4.4.4 Steuergerät und Stromversorgung



Abbildung 32: Flowmaker Steuergerät ([77], Seite 8)



Abbildung 33: Batterie ([77], Seite 14)

Das Flowmaker Steuergerät dient als zentrale Schaltstelle und einzige Komponente zur Leistungsanpassung. Es ist ca. sechs Zentimeter hoch und ergonomisch geschwungen, sodass es relativ angenehm am Körper getragen

werden kann. Seitlich befinden sich zwei Anschlussbuchsen, mittels derer das Gerät mit der Pumpe und der Batterie verbunden wird. An der Oberseite sind folgende sicherheits- und steuerungsrelevante Symbole angebracht: Batteriewarnleuchte, Unterdrehzahlleuchte, Leistungsverbrauch, Alarmleuchte bei Pumpenstopp, Pumpendrehzahlsymbol und Drehzahlstufen 1-5 (siehe Abbildung 35) ([77], Seite 37).

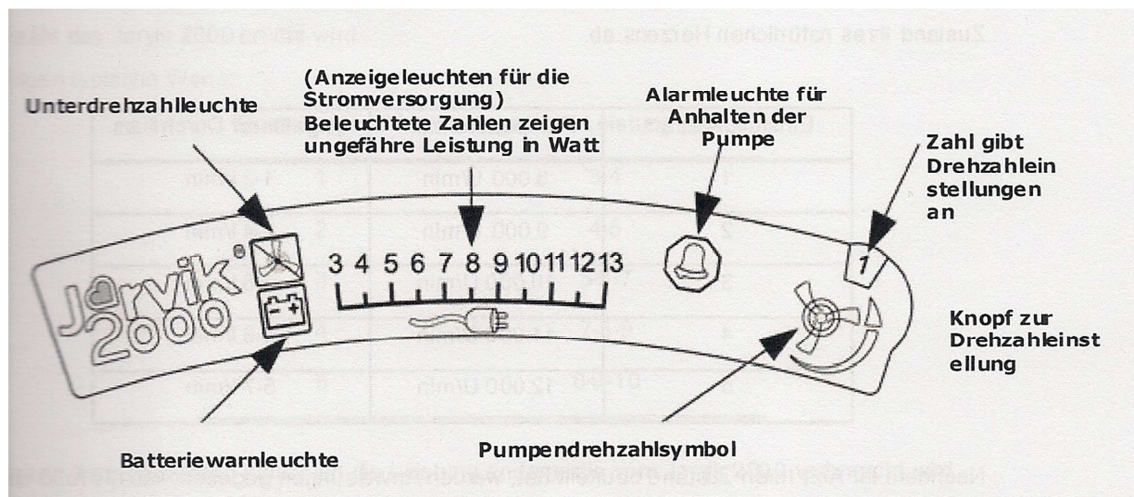


Abbildung 34: Symbole auf der Flowmaker Oberseite [77]

Allgemein unterstützt der Flowmaker fünf verschiedene Leistungsstufen, die auch vom Patienten individuell umgestellt und somit an unterschiedliche Alltagssituationen angepasst werden können. Auf der niedrigsten Stufe 1 läuft die Pumpe mit 8000 Umdrehungen pro Minute und befördert ein Blutvolumen von 1-2 Litern pro Minute. Auf der höchsten Stufe 5 rotiert der Propeller mit 12000 U/min und der Durchfluss beträgt 5-7 l/min. Im alltäglichen Betrieb wird meistens die Stufe 3 oder 4 gewählt, wobei die Drehzahl dann zwischen 10000 und 11000 U/min liegt (siehe Tabelle 8). Eine Besonderheit ist der „intermittent low speed Modus“ (ILS), in dem die Umdrehungszahl pro Minute für 8 Sekunden auf 7000 U/min reduziert wird. Dies hat zur Folge, dass der Druck in der Aorta sinkt und gleichzeitig der Druck im Herzen steigt. Dadurch öffnet sich die Aortenklappe in diesem Zeitintervall und wirft Blut aus. Durch diese Funktionsweise der Pumpe wird das Thrombembolierisiko gesenkt. Eine genauere Beschreibung des ILS findet sich im Kapitel „Neuerungen und technische Besonderheiten“, Seite 38.



Tabelle 8: Übersicht zu Drehzahl, Durchfluss und Verbrauch in Abhängigkeit der Einstellungszahl

Einstellungszahl	Pumpendrehzahl in U/min	Ungefährer Blutdurchfluss in l/min	Ungefähre Leistung in Watt
1	8000	1-2	3-4
2	9000	2-4	4-5
3	10000	3-5	5-7
4	11000	4-6	7-9
5	12000	5-7	8-10

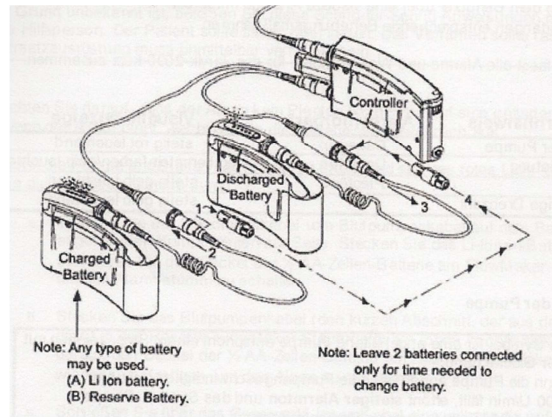
Der Lieferumfang des Jarvik-2000 umfasst zwei unterschiedliche Batteriesysteme, zum einen Lithium-Ionen-, zum anderen Bleisäurebatterien. Von den tragbaren Lithium-Ionen-Batterien (3-Stück), kann jede einzelne die Pumpe für 7-12 Stunden mit Strom versorgen (siehe Abbildung 35). Es besteht die Möglichkeit, diese Batterie am Steuergerät zu befestigen (siehe Abbildung 36) ([77], Seite 38). Die Batterien besitzen fünf Statusleuchten, welche jeweils die verbleibende Akkulaufzeit anzeigen (siehe Abbildung 35). Zum vollständigen Aufladen sind ca. 5 Stunden nötig ([77], Seite 16).

Anzeige **	Li-Ionen-Batteriesatz - <b>NEU</b>	Li-Ionen-Batteriesatz zum <b>Austauschen</b>	Ungefähre Restkapazität bis zum Batteriealarm*
	~ 8 – 12 h	< 7 h	Betriebsbereich mit <b>ALLEN</b> 5 LEDs erleuchtet
	~ 6 – 10 h	-	Betriebsbereich mit 4 LEDs erleuchtet
	~ 5 – 8 h	-	Betriebsbereich mit 3 LEDs erleuchtet
	~ 3 – 5 h	-	Betriebsbereich mit 2 LEDs erleuchtet
	~ 5 Min – 2 h	-	Betriebsbereich mit 1 LED erleuchtet

Abbildung 35: Statusleuchten und verbleibende Laufzeit ( [77], Seite 15)



**Abbildung 36: Flowmaker und Batterie zusammengesteckt [75]**



**Abbildung 37: Batteriewechsel ohne Stromunterbrechung ([77], Seite 21)**

Als Reserve dienen Bleisäurebatterien (2 Stück), die das System für je mindestens 25 Stunden (bei Alltagsgebrauch sogar bis 40 Stunden) mit Strom versorgen können ([77], Seite 8, 18). Dieser Akku wiegt ca. 6,8 kg und stellt deshalb vor allem die nächtliche Stromversorgung sicher, wobei die Wiederaufladezeit 8-12 Stunden beträgt ([77], Seite 17, 18). Wichtig ist, dass das Jarvik-2000 immer über eine Batterie, niemals direkt über Netzstrom versorgt wird. Dadurch sollen Schwankungen in Stromstärke und Spannung vermieden werden ([77], Seite 18).

Sobald der Batteriealarmton ertönt, steht noch genug Energie zur Verfügung um die Pumpe für 5-10 Minuten mit Strom zu versorgen. Zum reibungslosen Batteriewechsel ohne kurzzeitigen Pumpenstopp wird ein Y-Kabel mitgeliefert, mit dem es möglich ist, sowohl die entladene, als auch die geladene Batterie gleichzeitig zu verbinden. Die entladene Batterie kann dann einfach ausgesteckt werden, wobei es zu keinem Stromausfall kommt (siehe Abbildung 37).

#### **4.5 Neuerungen und technische Besonderheiten mit Auswirkungen auf die Lebensqualität**

Erst durch viele technische Neuerungen und Besonderheiten, angefangen bei der kleinen und fast geräuschlosen Pumpe, die eine externe Pumpentasche überflüssig macht, bis hin zur mikrosphärischen Beschichtung, die das

Thrombembolierisiko senkt, konnte sich das Jarvik System auf dem Markt durchsetzen und auch für Patienten attraktiver werden. Auch die intrakardiale Position bietet viele Vorteile, wie z.B. eine Implantation ohne Herz-Lungen-Maschine [84], und erst sie ermöglicht den Wegfall einer „inlet-cannula“, also eines Blutzulaufes vom Herzen zur Pumpe, wie es bei extrakardialen Pumpen wie Excor meist nötig ist. Wie Dr. Frazier 2006 bemerkte *„the main problem with all these devices is the inlet cannula“* [85], da durch deren Widerstand die Pumpeneffektivität gesenkt wird [85].

Durch die Möglichkeit einer retroaurikulären Stromversorgung konnte vor allem das Infektionsrisiko gesenkt werden, da es sich zudem um eine gut durchblutete Region handelt und man den Sockel sehr gut am Knochen fixieren kann. Nach Umstellung auf vergoldete Edelstahlstifte im Kopfstecker wurde eine Reduktion von Korrosion und verbogenen Kontakten verbucht [85].

Obwohl die Batterie relativ klein ist, zeigt sie dennoch alle wichtigen Informationen, wie Batteriestatus, an und kann ohne Probleme an das Steuergerät gekoppelt werden. Durch das mitgelieferte Y-Kabel ist es möglich, bei kontinuierlicher Stromzufuhr die Batterie zu wechseln, wodurch hämostatisch bedingte Synkopen vermieden werden (siehe 4.4.4 Steuergerät, Seite 35).

Der Flowmaker ist handlich, leicht zu bedienen und ermöglicht sogar eine situationsangepasste Steuerung der Pumpendrehzahl, was die Lebensqualität zusätzlich steigert. Ein besonderes Merkmal ist der sogenannte „ILS“ (intermittent low speed) Modus, bei dem jede Minute für 8 Sekunden die Pumpendrehzahl automatisch auf 7000 U/min reduziert wird und anschließend wieder auf die eingestellte Umdrehungszahl hochfährt [77]. Dies hat zur Folge, dass sich der Druck im Ventrikel erhöht und es zur Öffnung der Aortenklappe kommt. Durch ein Auswaschen des Aortenbulbus und der Aortenklappe wird die Entstehung von Thromben, zusätzlich zur Apexlage und mikrosphärischen Beschichtung reduziert. Außerdem kommt es durch die Herzkontraktion nicht zu einer langfristigen Atrophie des Herzmuskels, sondern im Gegenteil zu einer Rehabilitation aufgrund der Entlastung bei gleichzeitiger Kontraktion (siehe 4.10 Unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten, Seite 48).

Der neueste Trend geht auf eine Diversifizierung der Steuergeräte hin. So ist es z.B. heute schon möglich, auf gefährdende Situationen zu reagieren, indem man einen „Highspeed-Controller“ anschließt, der die Umdrehungszahl bis auf 25000 U/min erhöht. Neu ist auch der „Blue-Controller“ der wie ein gewöhnliches Steuergerät arbeitet, allerdings den ILS-Modus deaktiviert hat. Dies ist vor allem bei einer biventrikulären Nutzung für den rechten Ventrikel gewünscht, da man feststellen konnte, dass hier ein teilweise pulsatile Verfahren (zu dem auch der ILS zählt), lungenschädigend wirkt, da der rechte Ventrikel während der ILS Phasen kurzzeitig überbeansprucht wird und dilatiert, was zu einer Druckbelastung führt. Hier wird es wohl auch noch in Zukunft Neuerungen geben, um Herzunterstützungssysteme an alle Situationen, Lebensstile und Altersklassen anpassen zu können.

#### **4.6 Hämodynamische Auswirkungen**

Das Herz und viele andere Herzunterstützungs- oder Ersatzsysteme werfen durch Kontraktion und somit Verkleinerung ihres Volumens Blut aus, sog. Verdrängerpumpen. Das bedeutet, dass es während der Systole zu höchsten Drücken kommt, die dann abfallen und während der Diastole ihr Minimum erreichen. Die Differenz aus systolischem und diastolischem Druck wird als Blutdruckamplitude bzw. Puls bezeichnet [86].

$$\text{Blutdruckamplitude} = \text{Systolischer Druck} - \text{Diastolischer Druck}$$

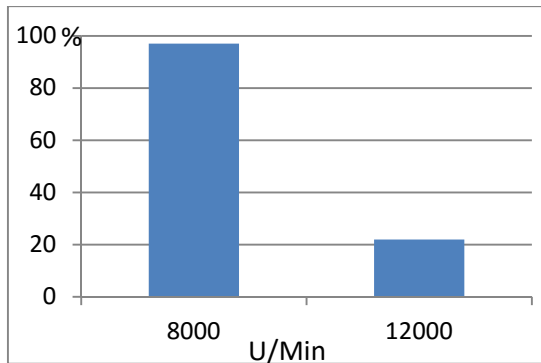
Da Axialstrompumpensysteme im Gegensatz dazu, einen kontinuierlichen Blutfluss ermöglichen und den Ventrikel konstant entleeren, hat dies natürlich auch Auswirkungen auf die gesamte Hämodynamik, insbesondere im Herzen, aber auch auf das Öffnen der Herzklappen, der Aorta ascendens und die Organe. Dieses Verständnis ist unabdingbar für ein optimales Patientenmanagement und Einstellen der Pumpengeschwindigkeit. So ist das Ausmaß einer reduzierten Blutdruckamplitude maßgeblich abhängig von der Eigenaktivität des Herzens, die wiederum untrennbar mit Pumpengeschwindigkeit, Herzkontraktionsfähigkeit, Vorlast und Nachlast verbunden ist [87].

#### **4.6.1 Auswirkungen auf das Öffnen der Aortenklappe**

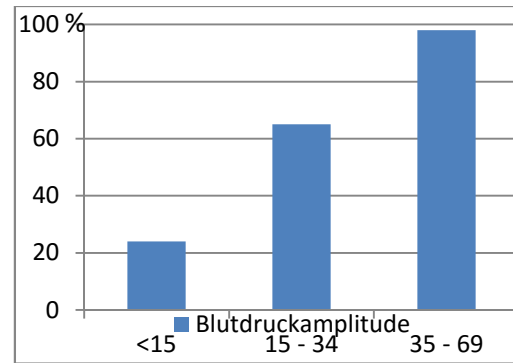
Damit sich die Aortenklappe öffnet, muss im linken Ventrikel der Druck ansteigen, bis dieser größer ist als der in der Aorta ascendens herrschende Druck. Der cardiac output ist also vor allem vom preload abhängig. Wird nun durch eine schnelle Pumpendrehzahl der Ventrikel permanent auf einem sehr niederen Füllungsgrad gehalten, kommt es zu keiner Öffnung der Klappe, da die Druckdifferenz an der Aortenklappe nicht ausreicht diese zu öffnen, weil zusätzlich auch noch der diastolische Druck angestiegen ist. Folglich erhöht sich in dieser Situation durch Hämostase an der Aortenklappe das Risiko einer Thrombusbildung. Im schlimmsten Fall resultieren daraus ein Ventrikelkollaps sowie ein Festsaugen der Pumpe.

Bei zu starker Drosselung der Drehzahl, wird das Herz nicht genug entlastet und somit nur ein geringer therapeutischer Effekt erzielt. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass eine gute Pumpleistung vor allem während der Diastole erreicht wird, da während dieses Intervalls die Nachlast, gegen die die Pumpe ankämpfen muss, am geringsten ist. Das bedeutet, dass, sobald die Nachlast steigt, der cardiac-output zwangsläufig sinkt [87]. Bei einer geringen Drehzahl kommt es folglich zu dem Effekt, dass die reduzierte Pumpenleistung zusätzlich noch gegen einen, durch vermehrten Herzeigenauswurf, erhöhten Druck anzuarbeiten hat. Deshalb ist es wichtig, dass am Flowmaker die entsprechende Leistungsstufe ausgewählt wird, in der ein optimales Gleichgewicht zwischen Vorlast, Nachlast und Blutdruckamplitude herrscht. In einer Studie wurde herausgefunden, dass es bei 8000 U/min in 97% zu einer Klappenöffnung kommt, bei 12000 U/min jedoch nur in 22% der Fälle [87].

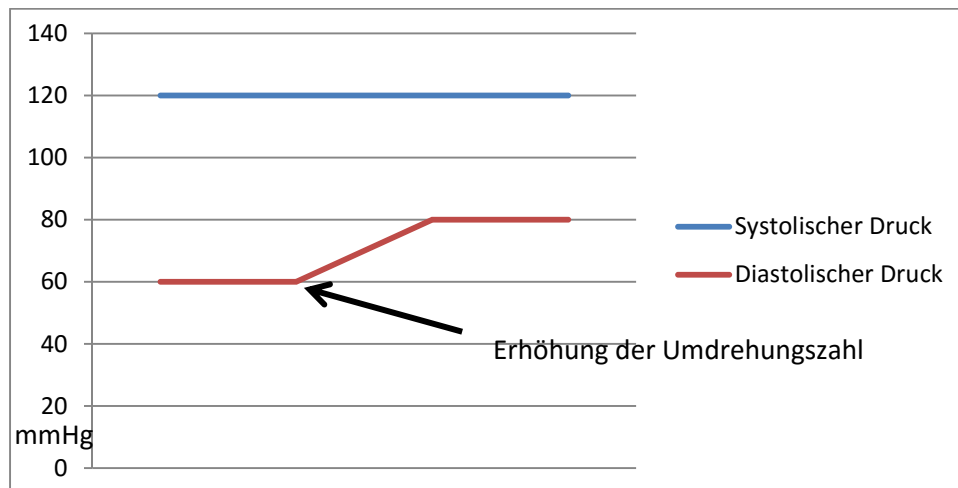
Auch die Blutdruckamplitude ist ein wichtiger Indikator für eine wahrscheinliche Klappenöffnung, da diese indirekt von der Drehzahl abhängig ist. Bei hohen Geschwindigkeiten wird vor allem der diastolische Druck erhöht (siehe oben und Abbildung 40) wodurch automatisch die Differenz, sprich die Blutdruckamplitude, erniedrigt wird. In derselben Studie wurde festgestellt, dass es bei einer Amplitude  $<15$  mmHg in nur 24% zu einer Öffnung kommt hingegen bei einer Druckdifferenz von  $>15$  mmHg in  $>65\%$  [87, 88].



**Abbildung 38: Öffnungswahrscheinlichkeit der Aortenklappe in Prozent in Abhängigkeit der Umdrehungszahl, nach [87]**



**Abbildung 39: Abhängigkeit der Aortenklappenöffnung von der Blutdruckamplitude, nach [87]**



**Abbildung 40: Schematische Darstellung der Auswirkungen auf systolischen- und diastolischen Druck bei Erhöhung der Pumpendrehzahl**

Zusammenfassend gibt es also zwei Extremsituationen, die Einfluss auf die Öffnungswahrscheinlichkeit der Aortenklappe haben:

1. Die Pumpe läuft mit maximaler Leistung. Daraus resultiert eine gute Auswurfleistung mit hohen diastolischen Drücken, allerdings besteht ein permanenter niedriger Druck im Ventrikel [89]. Dies führt im schlimmsten Fall zu einem Ansaugen der Herzwand und somit zum Pumpenausfall. Aufgrund der hohen Druckunterschiede öffnet sich die Aortenklappe nicht [88]. Durch die resultierende Stagnation des Blutflusses an der Aortenklappe kann es zur Thrombenbildung aber auch zu Gewebeveränderungen und Regurgitation kommen [88, 89].

2. Der Flowmaker wird auf minimale Leistung eingestellt. Dadurch herrschen relativ hohe Drücke im Ventrikel und die Blutdruckamplitude ist ebenfalls hoch. Es erfolgt bei Patienten mit vergleichsweise guter EF eine Öffnung der Aortenklappe, allerdings ist der gesamte cardiac output trotzdem erniedrigt.

In Fällen von sehr stark eingeschränkter Auswurfleistung und somit stark geschädigtem Ventrikel kommt es selbst bei dieser Variante zu keiner Eröffnung der Aortenklappe bei gleichzeitig niedrigem cardiac output.

Um dem offensichtlichen Dilemma aus Situation 2 zu entkommen, wurde der intermittent low speed Modus eingeführt. Durch eine Geschwindigkeitsreduktion auf 7000 U/min für 8 Sekunden wird es selbst sehr stark geschädigten Ventrikeln ermöglicht, genug Druck aufzubauen um eine Aortenklappenöffnung zu erreichen. Somit kommt es z.B. bei einer Herzfrequenz von 80 bpm zu insgesamt 10 Aortenklappenöffnungen während des ILS. Wissenschaftlich belegt wurde die Funktionalität des ILS durch Studien an Kälbern. Nach Pumpenimplantation und Einbringen von Kathetern zum Messen des arteriellen Druckes sowie der Auswurfleistung (Swan-Ganz Katheter), wurde die Maximalgeschwindigkeit eingestellt und gleichzeitig eine Hydrochlorid-Infusion durchgeführt, um eine starke biventrikuläre Herzinsuffizienz zu simulieren [89]. Die sofort betroffenen und veränderten Hämodynamikparameter können Tabelle 9 entnommen werden.

**Tabelle 9: Veränderte hämodynamische Parameter nach Hydrochlorid-Infusion [89]**

Gemessener Parameter	Vor Hydrochlorid-Infusion	Nach Hydrochlorid-Infusion
Herz Rate	75 bpm	45 bpm
Arterieller Druck	103 mmHg	60 mmHg
Systolischer Pulmonalarteriendruck	20 mmHg	45 mmHg
Mittlerer cardiac output	16,6 l/min	8,2 l/min
Anteil des cardiac output durch die Pumpe am	25%	75%

Gesamtoutput		
Peripherer Druck	Pulsatil	Pulslos/kontinuierlich
Aortenklappe	Öffnet sich	Bleibt geschlossen

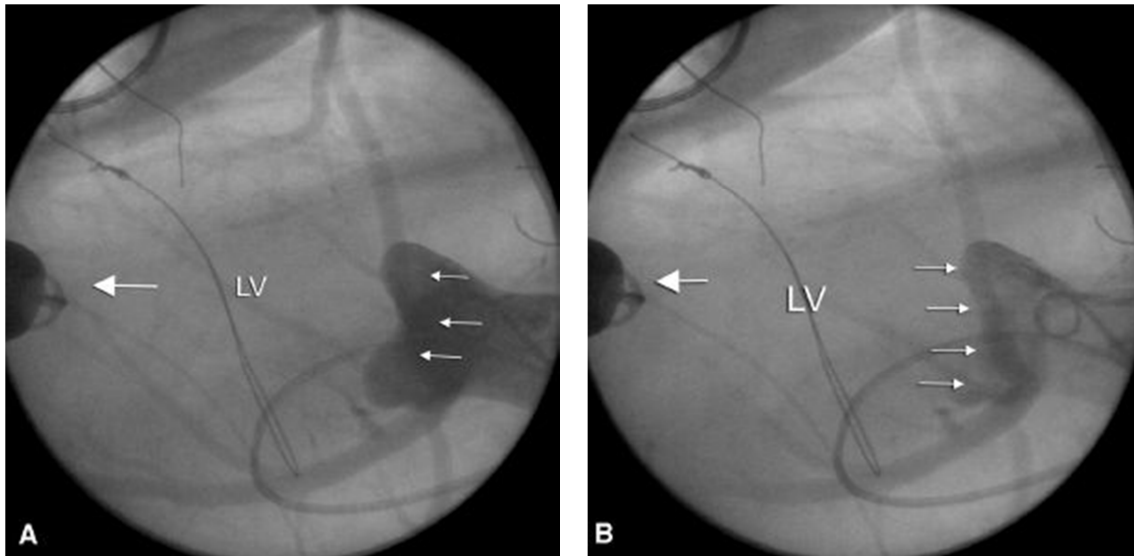


Abbildung 41: a) Geschlossene Aortenklappe (kleine Pfeile) ohne ILS b) Geöffnete Aortenklappe während ILS [89]

Mittels röntgendichter Aortographie konnte nachgewiesen werden, dass es nur während des Zeitraumes eines aktivierten ILS zu einem Öffnen der Aortenklappe gekommen ist [89].

Ähnliche Überlegungen gelten auch für das RVAD und die Pulmonalisklappe, wobei hier kaum Untersuchungen vorliegen.

#### 4.6.2 Auswirkungen auf Hämolyse und Thrombozytenaktivierung

Aufgrund der high-speed Rotation des Impellers kann es durch die wirkenden Scherkräfte einerseits zur Hämolyse kommen, was neben Infektionen und Blutungen ein Hauptproblem bei Langzeitimplantationen darstellt, andererseits zu einer Aktivierung von Thrombozyten mit folgender Thrombenbildung.

Eine Studie von Löffler et al. hat mittels Flusszytometrie untersucht, ob sich eine erhöhte Ansammlung von P-Selectin nachweisen lässt. Dieses Adhäsionsmolekül befindet sich in Granula von Thrombozyten und wird bei deren Aktivierung freigesetzt [90]. Zusätzlich wurde mittels des IgM Antikörpers



PAC-1 die Affinität des GP IIb/IIIa Rezeptors überprüft, der sich auf Thrombozyten befindet und bei Aktivierung seine Struktur ändert, sodass PAC-1 daran binden kann. In beiden Verfahren wurde keine signifikante Veränderung im Vergleich zwischen der Situation vor und nach Implantation festgestellt. Es konnte also keine erhöhte Thrombozytenaktivierung bei der LVAD Jarvik-Benutzung nachgewiesen werden [90]. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass alle, an der Studie teilnehmenden Patienten, eine tägliche Medikation von 100 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin®) bekamen [90].

Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte mittels der Parameter Haptoglobin, LDH und der Anzahl der Erythrozyten, ob es zu einer gesteigerten Hämolyse kommt. Das signifikant postoperativ erniedrigte Haptoglobin ist ein Indiz für eine verstärkte Hämolyse [90], ebenso das nur leicht, aber nicht signifikant erhöhte LDH. Allerdings konnte keine Reduktion der zirkulierenden Erythrozyten gemessen werden [90]. Dieses sich teilweise widersprechende Ergebnis zeigt, dass hier noch weitere Studien nötig sind, jedoch lässt es auch den Schluss zu, dass sich die durch die Pumpe vorhandene Hämolyse in einem vertretbaren Rahmen befindet.

#### **4.7 Auswirkungen auf Endorgane**

Da Axialpumpen einen kontinuierlichen Blutstrom erzeugen und nicht, wie das Herz, pulsatil arbeiten, könnte man schlussfolgern, dass es durch diese unphysiologische Belastung zu Endorganschäden kommt. Letsou et al. haben wöchentlich 10 bridge-to-transplantation-Patienten nach Auswirkungen auf Leber und Nieren untersucht [91]. Als Messwerte für die Nierenfunktion dienten Kreatinin und Harnstoff, für die Leber Gesamtbilirubin, GOT und GPT. Das Resultat der Studie waren gleichbleibende Kreatininspiegel, während der ersten Woche postoperativ allerdings ein deutlicher Anstieg von Harnstoff und Gesamtbilirubin, die sich jedoch innerhalb von 60 Tagen normalisierten und dann konstant blieben [91]. Die GOT stieg postoperativ an und blieb während der Gesamtbeobachtungszeit signifikant erhöht, GPT Spiegel veränderten sich nicht [91]. Eine weitere Forschergruppe hat das Jarvik-2000 als Vertreter der kontinuierlichen Flusspumpen mit einer Gruppe von HeartMate I Patienten,

welches pulsatil arbeitet, verglichen. Auch diese Arbeit kommt zu dem Ergebnis, dass beide Pumpensysteme nach 15 Monaten eine ausreichende Endorgan-Versorgung sicherstellen können [92]. Vor allem Leber- und Nierenwerte sowie Anurie sind wichtige Prädiktoren für die Mortalität von Patienten mit Herzunterstützungssystemen [92, 93]. Erfreulicherweise konnte gezeigt werden, dass Jarvik-2000 eine adäquate Versorgung von Leber und Nieren für mindestens sechs Monate sicherstellen konnte. Um eine abschließende Beurteilung für Langzeitveränderungen nach Jahren abgeben zu können, werden allerdings noch weitere Daten benötigt, die vor allem von destination-therapy Patienten geliefert werden können.

#### **4.8 Hämodynamische Auswirkungen bei Pumpenabschaltung**

Auch wenn es sich beim Jarvik-2000 um ein verlässliches System handelt, das mit Batterieanzeige, Y-Batteriewechselkabel und Alarmsignalen bei Pumpenfehlern ausgestattet ist, muss immer auch die Möglichkeit einer Pumpenabschaltung, sei es durch leere Akkus oder sonstige Fehler bedacht werden. In einem solchen Fall ist es wichtig zu wissen, ob und in welchem Ausmaß es zu einem Rückfluss durch die Pumpe kommt und welche Patienten hämodynamische Auswirkungen spüren.

Da es während der Systole zu einem stetigen intraventrikulären Druckanstieg kommt, bzw. der intraventrikuläre Druck höher ist als der intraaortale Druck, erfolgt hier kein Rückfluss [94]. Anders ist die Situation während der Diastole, wenn der Druck in der Aorta höher ist als der Druck im Ventrikel. Hier konnte in einer Studie festgestellt werden, dass es zu einem Rückfluss von  $0,42 \pm 0,41$  l/min kommt [94]. Durch den Pumpenstopp fiel der mittlere arterielle Druck (MAP) auf  $63,1 \pm 11,6$  mmHg [94]. Während des fünfminütigen Pumpenstopps zeigten 10% der untersuchten Patienten Anzeichen einer Hypotonie mit Dyspnoe, Schwindelgefühl und Übelkeit. Bei diesen Patienten wurden eine Rückflussrate von  $0,54 \pm 0,50$  l/min sowie ein MAP von  $52,8 \pm 9,8$  mmHg gemessen [94]. Kein Patient verlor das Bewusstsein. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Mehrzahl der Patienten einen kurzzeitigen Pumpenstopp gut toleriert.

## 4.9 Verlässlichkeit der mechanischen Komponenten

Eines der Hauptprobleme bei Langzeit-Herzunterstützungssystemen, insbesondere, wenn sie als destination-therapy angewendet werden, sind Funktionsfehler und Pumpenausfälle aufgrund der hohen mechanischen Belastung.

In den Jahren 2000-2004 wurde in einer Studie an 102 Patienten überprüft, in wie weit das Jarvik-2000 System verlässlich als Langzeitlösung dienen kann bzw. ob es zu Systemfehlern kam. Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt, einerseits als bridge-to-transplantation mit Abdominalkabel, andererseits als lebenslange Therapie mit Ohrstecker. Das Ergebnis zeigte, dass kein einziger Defekt eines implantierten Teiles auftrat. Bei den extrakorporalen Bestandteilen musste am häufigsten das Batteriemodul bzw. das externe Kabel ausgetauscht werden. Um verbogene Stecker zu vermeiden, wurde auf vergoldete Edelstahlstecker umgesattelt. Aufgrund von Bewusstlosigkeit bei drei Patienten während des Batteriewechsels, wurde ein kontinuierliches Stromversorgungsprinzip mittels y-Stecker entwickelt (siehe 4.4.4 Steuergerät, Seite 35).

Insgesamt betrug die kumulative Pumpenlaufzeit (in vivo und in vitro) 110 Jahre [85]. Die mittlere Unterstützungszeit bei bridge-to-transplantation Patienten betrug  $159 \pm 195$  Tage, bei destination-therapy 551 Tage (siehe [85]).

	Abdominal Power Supply Bridge to Transplant		Retroauricular Power Supply Destination Therapy	All
	United States	Europe	Europe	
Number of centers	6	3	4	13
Number of implanted devices	62	21	19	102
Cumulative support time (years)	21	15	23	59
Duration of support				
Mean $\pm$ SD (days)	124 $\pm$ 156	262 $\pm$ 257	445 $\pm$ 499	212 $\pm$ 296
Maximal support time (years)	1.9	2.7	4.9	4.9

**Abbildung 42: In vivo Unterstützungszeit des Jarvik-2000 (n=102) [85]**

#### **4.10 Unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten**

Bei den Anwendungsmöglichkeiten von BVADs unterscheidet man drei große Bereiche: „bridge-to-transplantation“, „bridge-to-recovery“ und „destination-therapy“.

*Bridge-to-transplantation (BTT):* Patienten, die für eine Herztransplantation vorgesehen sind, für die jedoch noch kein geeignetes Spenderherz gefunden wurde oder die während der Wartezeit dekompensieren, haben die Möglichkeit einer bridge-to-transplantation Therapie. Hierbei wird das BVAD nur temporär eingesetzt um die Zeit bis zur Transplantation zu überbrücken. Ein Vergleich zwischen HeartMate II und HeartWare als LVAD kam zu dem Schluss, dass die Systemwahl hier nur zweitrangig ist und sowohl eine spätere Abstoßungsreaktion als auch das Gesamtüberleben ähnlich sind [95]. Eine Studie zur Kosteneffektivität zeigte, dass BTT zwar mit höheren Kosten verbunden ist, dafür aber auch mit einer gesteigerten Überlebensrate [96].

*Bridge-to-recovery:* Hierunter versteht man eine temporäre Nutzung des BVADs. Bei der Herzinsuffizienz kommt es durch zunehmende Belastung des Herzens zu einem Circulus vitiosus (siehe Pathogenese und Kompensationsmechanismen, Seite 4). Der therapeutische Ansatz beim bridge-to-recovery besteht darin, das Herz mechanisch zu unterstützen und somit zu entlasten. Dadurch bekommt dieses die nötige Zeit und Versorgung um sich zu regenerieren. Im besten Fall resultiert daraus eine Resitutio ad integrum und die Unterstützungssysteme können abgeschaltet werden. Anschließend gibt es die Möglichkeit, die Pumpen zu entfernen oder im Ventrikel zu belassen (siehe Patient 2: Herr D.J., Seite 73). Einer der Hauptvorteile bei dieser Methode ist, dass v.a. bei der akuten, z.B. durch infektiöse Myokarditis ausgelösten Herzinsuffizienz ein lebenslanges Transplantat vermieden werden kann und der Patient nach Ausheilung normal weiterleben kann [97].

*Destination-therapy (DT):* Obwohl die Herztransplantation immer noch als Goldstandard bei Herzinsuffizienz angesehen wird, gibt es Patientengruppen, die keine Chance mehr haben, ein Spenderherz zu bekommen. Hierzu zählen z.B. sehr alte Patienten (>65 J) mit schwerer pulmonaler Hypertonie oder Malignomen (siehe Tabelle 6: Kontraindikationen für eine Herztransplantation

[8], Seite 16). Um auch diesen Patienten therapeutische Perspektiven bieten zu können, setzt man VADs als permanente Lösung, als destination-therapy ein. Dies ist erst sinnvoll, seit es geeignete VADs gibt, die immer kleiner, mobiler und zuverlässiger wurden, heute aber gute Langzeitergebnisse zeigen [98].

In einer Studie von Westaby et al. wurde 46 Patienten ein Jarvik-2000 LVAD implantiert. Die längste Überlebensdauer betrug 7,5 Jahre. Fünf Patienten überschritten die 3-Jahres-Grenze, 19 Patienten waren bei Veröffentlichung immer noch am Leben. Bei keinem der Patienten kam es während dieses Zeitraumes zu einer Infektion der Pumpe oder zu einem Pumpenausfall [99].

Ob sich diese Zahlen auch auf eine biventrikuläre Unterstützung übertragen lassen, muss sich allerdings erst noch in der Zukunft zeigen.

#### **4.11 Vor- und Nachteile aktueller Herzunterstützungssysteme**

Aktuelle Herzunterstützungssysteme werden schon seit einigen Jahren erfolgreich als LVADs eingesetzt. Da eine Herzinsuffizienz meistens vom linken Ventrikel ausgeht, und in der Folge durch ein Rückwärtsversagen den rechten Ventrikel beeinträchtigt, führen LVADs oft auch zur Erholung des rechten Ventrikels, sollte dieser noch nicht permanent geschädigt sein. Allerdings betrifft Rechtsherzversagen 20% der Patienten mit implantieren LVAD [54].

Eine Lösung hierfür bieten BVADs, die jedoch erst seit kurzem eingesetzt werden, weshalb noch keine großen Langzeitstudien vorliegen. Meistens handelt es sich dabei um bereits erprobte LVADs, die zusätzlich in den rechten Ventrikel implantiert werden. Dadurch entstehen natürlich einige Probleme wie die Notwendigkeit zusätzlicher Batterien und Kontroller. Es folgt ein kurzer Überblick über die eingesetzten BVAD Systeme:

Das *HeartWare* System zeigt bereits gute Ergebnisse im biventrikulären Einsatz. Die Pumpen werden direkt in die Ventrikel implantiert, lange Zuleitungen sind somit nicht nötig, was das Thromboserisiko senkt. Als LVAD hat es bereits gezeigt, dass es auch im Langzeitbetrieb zuverlässig arbeitet [53]. Für den Patienten sehr unpraktisch ist es momentan noch, dass er im BVAD Modus zwei Kontroller und vier Batterien tragen muss. Durch die zwei

abdominal ausgeführten Kabel kommt es häufiger zu Kabel-Infektionen als beim Jarvik-2000 System. Ein Vorteil gegenüber dem Jarvik System ist, dass Pumpinformationen gespeichert und später mit dem HeartWare Monitor ausgelesen und somit auch aktuell überprüft und angepasst werden können [100].

Das *BerlinHeart EXCOR* System wird ebenfalls biventrikulär eingesetzt. Von Nachteil sind hier sicherlich seine zwei parakorporal liegenden Pumpen und der große Versorgungswagen, was die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränkt [63]. Hinzu kommt, dass es beim EXCOR häufig zu Thrombosenbildung im Pumpensystem kommt. Ein Vorteil der parakorporal angebrachten Pumpen besteht in der mühelosen Wartung bzw. im Austausch der Pumpen sowie der leichten Anpassung an wechselndes Gewicht oder Größe, was vor allem bei Kindern von Nutzen ist [63]. Mit der Steuereinheit kann der Arzt relativ einfach Pumpfrequenz und Betriebsmodus regulieren. Durch eingebaute Steuerungstechnik können automatisch die Treibdrücke an die aktuelle körperliche Belastung angepasst werden [63].

Das *Jarvik-2000* ist das bisher kleinste System, das schon seit einigen Jahren erfolgreich als LVAD eingesetzt wird. Die Pumpen werden direkt in den Ventrikel implantiert, wobei auch hier keine Zuleitung nötig ist. Die große Besonderheit dieses System ist, dass dessen Kabelaustritt im retroaurikulären Bereich liegt. Da dieser Bereich gut durchblutet wird und im Regelfall hygienischer ist als der Bauchbereich, kommt es zu deutlich weniger Kabelinfektionen [101]. Leider sind auch bei diesem System momentan noch zwei Controller nötig.

**Tabelle 10: Übersicht der Eckdaten**

	<b>EXCOR</b>	<b>HeartWare</b>	<b>Jarvik-2000</b>
<b>Größe</b>	50/60/80 ml	50 ml	25 ml
<b>Pumpvolumen</b>	Abh. von Pumpengröße	10 l/min	7 l/min
<b>Akkulaufzeit</b>	10 h	6 h	12 h
<b>Umdrehungszahl:</b>	Pulsatil	1800 – 4000 RPM	8000-12000 RPM

#### **4.12 Vergleich zur Herztransplantation**

Die Herztransplantation ist bei der terminalen Herzinsuffizienz immer noch Goldstandard mit einem Überleben von ca. 85% nach fünf Jahren, etwa 65% nach 10 Jahren und knapp 50% nach 15 Jahren [3, 102].

Aufgrund des enormen Missverhältnisses zwischen Spenderherzen und Empfängern ist es für die Zukunft jedoch unvermeidbar, geeignete Alternativen zu finden. Außerdem kommt es durch neuere Immunsuppressiva zwar immer seltener zu akuten Abstoßungsreaktionen, allerdings aber auch mit allen Nebenwirkungen der Immunsuppression.

Während man bei der Herztransplantation schon auf einen Erfahrungsschatz von über 45 Jahren zurückgreifen kann, stehen wir noch am Anfang der biventrikulären Herzunterstützungssysteme. Durch zukünftige Entwicklungen wie noch kleinere Pumpen, bessere Steuerungssysteme und neuere Energieversorgung, werden BVADs wohl eine realistische Alternative zur Transplantation darstellen.

## **5 Material und Methoden**

### **5.1 Ziel und Aufbau der Studie**

Das Ziel dieser Fallstudie besteht darin zu erörtern, inwieweit mechanische Herzunterstützungssysteme, insbesondere das Jarvik-2000 System, in der Lage sind, ein global geschädigtes menschliches Herz durch zwei intraventrikulär liegende Pumpen zu unterstützen, einen suffizienten cardiac-output aufrechtzuerhalten und somit das Leben der Patienten zu verlängern. Langfristig soll ein solches biventrikuläres Konzept den momentanen Mangel von Spenderherzen und damit Herztransplantationen ausgleichen (destination-therapy), bis zu dieser überbrücken (bridge-to-transplant) oder eine (Teil-) Erholung der Ventrikel ermöglichen (bridge-to-recovery)

Zum Zeitpunkt der ersten Implantationen gab es nur sehr wenig Erfahrungen und Berichte zu biventrikulären Assist-devices, sodass mit dieser Studie Neuland betreten wurde. Die Kombination aus retro-aurikulärer Stromversorgung, medianer Sternotomie und Jarvik-2000 als BVAD wurde hier zum ersten Mal weltweit durchgeführt und als „Modified-Munich-Technique“ beschrieben. Startpunkt ist die erste Implantation am 19.01.2011, Ende der Studie ist der exitus letalis des letzten Patienten. Insgesamt wurden vier Patienten behandelt und betreut. Aufgrund des sehr speziellen Verfahrens und der daraus resultierenden kleinen Fallzahl ist es leider nicht möglich, statistische Folgerungen zu ziehen, jedoch soll in dieser Dissertation die prinzipielle Machbarkeit demonstriert, geeignete Operationsverfahren erläutert, verschiedene Pumpeinstellungen und Konzepte erörtert und Vergleiche zu anderen VADs gezogen werden.

Dazu wurden präoperative Daten erfasst, die durchgeführten Operationen dokumentiert und in Bildern festgehalten, klinische und laborchemische Parameter ausgewertet, verschiedene Pumpeinstellungen getestet, Komplikationen, klinischer Verlauf und Todesursachen verfolgt.



## **5.2 Indikationsstellung**

Die Patienten, für die eine biventrikuläre Jarvik-2000 Implantation sinnvoll erschien, litten alle unter einer chronischen, terminalen Globalherzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder NYHA IV. Alle Patienten wurden bereits maximal medikamentös und unterstützend (z.B. CRT) behandelt, wobei es trotzdem zu progredienter Zustands- und Symptomverschlechterung kam. Die LV-EF betrug maximal 27%, rechtsventrikulär bei allen Patienten <25%. Die Herztransplantation als Goldstandard der Herzinsuffizienztherapie konnte aus unterschiedlichen Ausschlusskriterien nicht durchgeführt werden: Alter (> 65 Jahre), Zusatzerkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz) oder es stand kein Spenderherz zur Verfügung. Eine problemlose Bedienung inklusive Batteriewechsel und ausreichende Patienten-Compliance waren wichtige Einschlusskriterien. Insgesamt wurden vier (n=4) männliche Patienten mit BVADs versorgt (Alter:  $65,3J \pm 3,5J$ ; LV-EF= $22,8\% \pm 2,2$ ; RV-EF= $18\% \pm 3,6\%$ ).

## **5.3 Präoperatives Management**

Vor BVAD Implantation müssen eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt werden, um peri- und postoperative Komplikationen zu minimieren und einen möglichst beschwerdefreien Einbau zu gewährleisten.

In Tabelle 11 sind alle wichtigen, präoperativ zu leistenden, apparativen Untersuchungen aufgeführt. Tabelle 12 listet die geforderten hämatologischen Untersuchungen auf.

Bei Bedarf sollten fachärztliche Gutachten aus den Bereichen Neurologie, HNO, Urologie bzw. Gynäkologie eingeholt werden.

Tabelle 11: Apparative Untersuchungen vor BVAD Implantation

Echokardiogramm	Beurteilung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Größe der einzelnen Herzkammern</li> <li>▪ Pumpfunktion (ejection fraction) und Kontraktilität</li> <li>▪ Herzklappenfunktionalität</li> <li>▪ Thrombenbildung</li> <li>▪ HZV und SV</li> </ul>
Carotisdoppleruntersuchung	Stenoseausschluss
Abdomen-Sonographie	Beurteilung von Leber, Nieren, Aorta Abdominalis
Röntgen-Thorax a.p. und seitlich	Beurteilung von Lunge, Herzgröße, Mediastinum, Pleura, Zwerchfell
Zähne/Kiefer-Panoramaaufnahme	Aufzeigen von akuten/chronischen Entzündungsgeschehen mit erhöhtem Endokarditisrisiko
CCT	Messung der Knochendicke am Mastoid – wichtig für spätere Steckerimplantation
CT Thorax	Darstellung der thorakalen Aorta, Beurteilung von Atherosklerose und Aneurysmata insb. der Anastomosestellen
Links-Rechtsherzkatheteruntersuchung	PCWP: Ventrikulographie, Wedge-Druck PAP: Pulmonalarterieller Druck RVP: Rechtsventrikulärer Druck RVP: Rechtsatrialer Druck PVR: Pulmonalvaskulärer Gefäßwiderstand
12-Kanal-EKG	Detektion von Rhythmusanomalien
Belastungs-EKG	Belastungsfähigkeit des Herzens unter gesteigertem O <sub>2</sub> Verbrauch
Lungenfunktion mit Spiroergometrie	Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Herz-Lungen-Systems, FEV <sub>1</sub> , VK
Arterielle Blutgasuntersuchung	Messung von pO <sub>2</sub> , pCO <sub>2</sub> , pH

Tabelle 12: Laboruntersuchungen vor BVAD Implantation

Blut und Gerinnung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutgruppe</li> <li>▪ Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten</li> <li>▪ Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen</li> <li>▪ Thrombozytenfunktion</li> <li>▪ CRP</li> <li>▪ Hämocult</li> </ul>
Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ GOP, GPT, <math>\gamma</math>-GT</li> <li>▪ Alkalische Phosphatase (AP)</li> <li>▪ CPK</li> <li>▪ Amylase, Lipase</li> </ul>
Metabolismus, Endokrinologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Triglyceride, Cholesterin, Cholesterinfraktionen, Lp(a)</li> <li>▪ Blutzuckertagesprofil, HBA1c</li> <li>▪ T3, T4, TSH- Basalspiegel</li> <li>▪ Harnsäure</li> </ul>
Nieren- und Ausscheidungsfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elektrolyte</li> <li>▪ Harnstoff, Kreatinin</li> <li>▪ Urinstatus</li> </ul>
Mikrobiologie (screening auf)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zytomegalie-AK (IgG, IgM), EBV-AK, Herpes simplex/zoster-AK</li> <li>▪ Hepatitis- A/B/C- Serologie</li> <li>▪ HIV</li> <li>▪ Coxsackie B, Toxoplasmose-KBR, Pneumocystis-jirovecii-AK, Aspergillus-AK, Candida-AK, Rachenabstrich, Sputum, Nasenabstrich (MRSA)</li> </ul>

## 5.4 Biventrikuläre Jarvik-2000 Implantationstechnik



Abbildung 43: Röntgenaufnahme eines Patienten mit Jarvik-2000 BVAD [103]

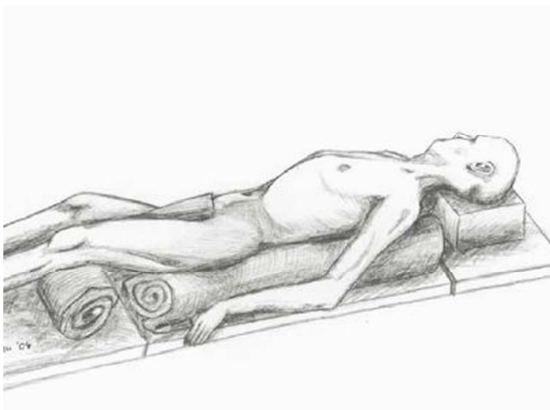
### 5.4.1 Vorbereitung, Lagerung und Anästhesiebesonderheiten

Nach erfolgreicher Narkotisierung und Beatmung mit einem Doppellumentubus, wird der Patient für eine optimale Operationsdurchführung vorbereitet. Dazu zählt auch die Einführung und Funktionskontrolle eines Ultraschallkopfes zum Anfertigen einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) zur Überwachung der Herzaktivität und des Füllungszustandes, Lage und Thrombenbildung [82]. Zur hämodynamischen Überwachung werden Nitroglycerin, Adrenalin, Dopamin und der  $\beta$ -Blocker Esmolol eingesetzt. Stickstoffmonoxid (NO) wird benutzt, um den pulmonalen Druck zu senken.

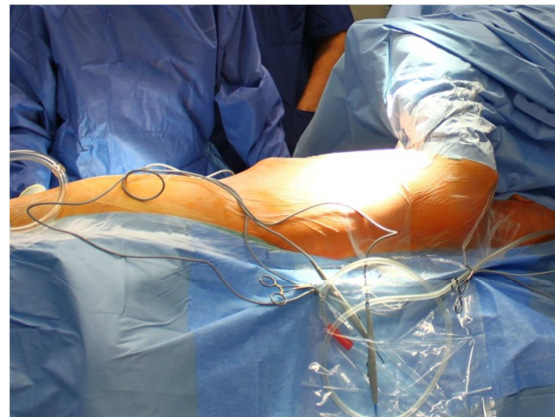
Anders als bei der ausschließlich linksventrikulären Implantation, bei der die Patienten in Rechtsseitenlage positioniert werden, erfolgt die biventrikuläre Implantation in 30° posterolateraler Lage (siehe Abbildung 44, Abbildung 45). Dies hat zwei wesentliche Gründe: Zum einen wäre es nur äußerst schwierig, durch eine laterale Thorakotomie sowohl in den rechten, als auch in den linken Ventrikel eine Pumpe zu implantieren. Zum anderen handelt es sich bei BVAD

Patienten um äußerst multimorbide Personen mit vielfältigen Herzpathologien, sodass häufig akzessorische Eingriffe wie Bypässe durchgeführt werden müssen. Auch der Operationstisch wird zusätzlich in der Anfangsphase nach rechts gekippt, um die linke retroaurikuläre Partie zur Steckerimplantation besser zugänglich zu machen.

Der Operateur kann jetzt schon damit beginnen, wichtige Operationspunkte wie die semiziruläre, retroaurikuläre Inzision sowie die Halsinzisionen zur Kabeltunnelung mit einem wasserfesten Stift zu markieren.



**Abbildung 44: Rückenlage 30° nach rechts gekippt [104]**



**Abbildung 45: Intraoperatives Lagerungsbild [105]**

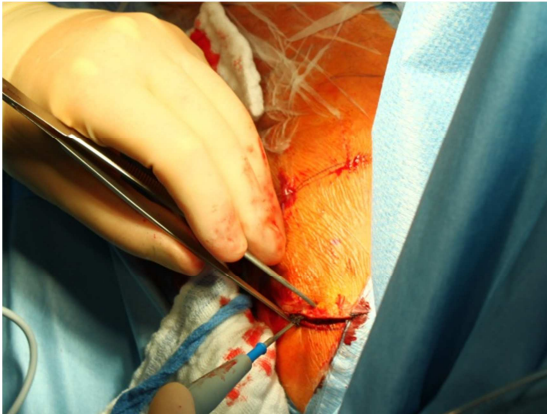
#### **5.4.2 Retroaurikuläre Stecker- und Kabelimplantation**

Bereits präoperativ sollte der linke Mastoidbereich am Os Parietale inspiziert und ausrasiert werden. Jetzt wird eine semiziruläre Inzision gesetzt und bis auf das Mastoid freipräpariert (siehe Abbildung 46, Abbildung 47, Seite 59). Der halb abgelöste Hautlappen wird nach frontal geklappt und mit einem speziellen Ringmesser werden zwei Löcher hinein gestanzt, die exakt den Abmessungen der zwei perkutanen Stecker entsprechen, die dort implantiert werden sollen (siehe Abbildung 48, Abbildung 49, Seite 59). Der bei Aufsicht rechte Stecker geht zum RVAD, der linke zum LVAD. Das Periost wird kreuzförmig inzidiert und ebenfalls zur Seite geklappt (siehe Abbildung 50, Seite 59). Die nun sichtbare Lamina externa wird geglättet, um eine größtmögliche Stabilität für die Stecker zu ermöglichen.

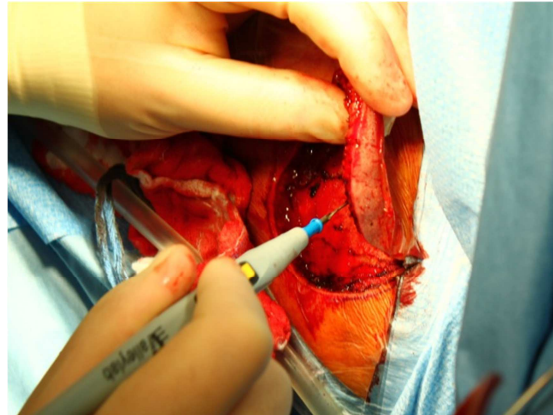
Eine jedem Jarvik System beiliegende Schablone wird nun am Periost angelegt, um die sechs nötigen Schraubenlöcher pro Sockel zu markieren (siehe

Abbildung 51, Seite 59). Anschließend werden diese mit einem 1,5 mm Durchmesser Gewindeschneider vorgebohrt (siehe Abbildung 52, Seite 60). Um eine Schädigung des Gehirns und einen späteren instabilen Steckersitz zu vermeiden, sollte präoperativ bereits ein Schädel CT erfolgt sein, bei dem eine mindestens 6 mm starke Knochendicke des Os parietale gemessen wurde [82].

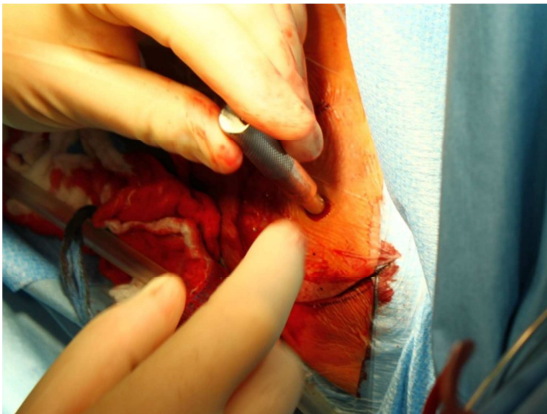
Anschließend werden zwei bis drei ca. 5 cm lange Inzisionen lateral des Jugulums bis zum Mastoid verteilt gesetzt und mit Fäden durchschlungen, die es vereinfachen, die Kabel vom Thoraxraum bis zum Stecker zu ziehen (siehe Abbildung 53 und Abbildung 54, Seite 60). Die Kabel verlaufen intrathorakal von den Pumpen bis zum Jugulum, bei dem sie ausgeleitet werden. Von dort führen sie subkutan bis zum Sockel, wobei darauf zu achten ist, dass die Stecker am Kabelende gut vor Feuchtigkeit geschützt sind, damit es nicht zu einem Kurzschluss kommt. Dazu werden die Stecker von einem Silikonschlauch umschlungen, der auch als Führungsstab zum Untertunneln tauglich ist. Danach werden Stecker und Sockel miteinander verbunden, indem der Sockel über den senkrechtstehenden Stecker gestülpt wird. Die Sockel müssen nun mit Schrauben, je nach Dicke der Schädelkalotte, ausgewählt und in den vorgebohrten Löchern fixiert werden (siehe Abbildung 55, Seite 60), wobei auf Lufteinschlüsse im Mastoid sowie auf Blutgefäße zu achten ist. Sobald die feste Position der Sockel überprüft wurde, wird das Periost darüber vernäht und der Hautlappen wieder an seine ursprüngliche Position zurück geklappt. Dabei werden die Sockel durch abgeschnittene Handschuhfingerspitzen abgedeckt und geschützt und anschließend durch das vorgestanzte Loch geführt (siehe Abbildung 56, Seite 60). Nach Verschluss der Wunde durch Sub- und Intrakutannähte, können die 3-Pin-Stecker der externen Flowmaker angeschlossen werden (siehe Abbildung 57, Seite 60). Selbstverständlich ist darauf zu achten, welches Kabel für welche Pumpe vorgesehen ist, damit es nicht durch Vertauschen der Steuergeräte bzw. der Geschwindigkeitseinstellungen zu Komplikationen kommt. Bei den hier aufgeführten Patienten wurde der Stecker für das RVAD immer lateral, sprich bei Aufsicht rechts, positioniert.



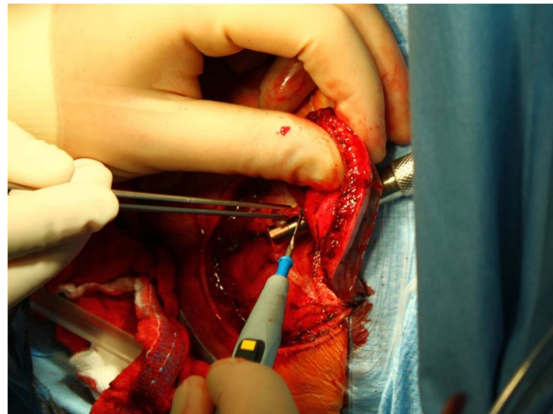
**Abbildung 46: Semizirkuläre Inzision [105]**



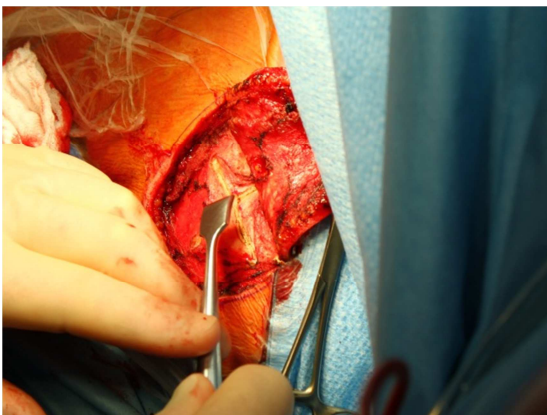
**Abbildung 47: Präparation bis auf das Mastoid [105]**



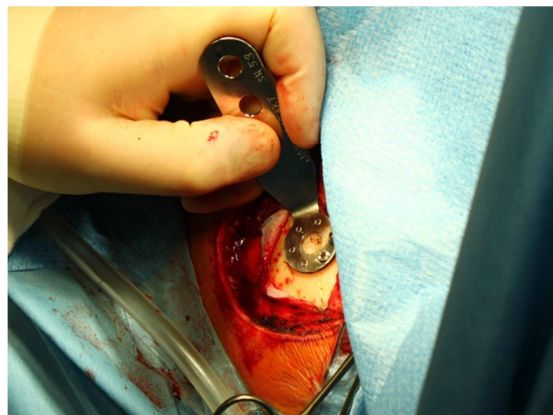
**Abbildung 48: Ausstanzen mit dem Ringmesser [105]**



**Abbildung 49: Fertiges Hautloch [105]**

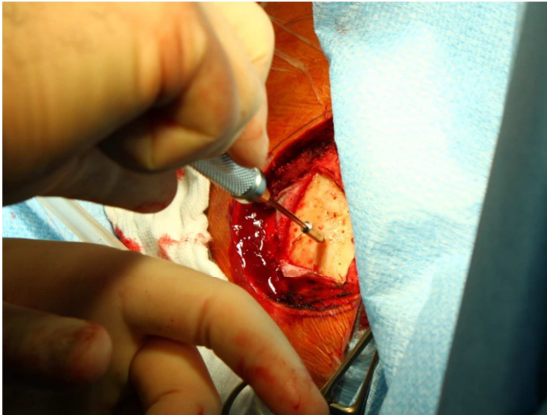


**Abbildung 50: Kreuzförmige Periostinzision und Abschabung [105]**

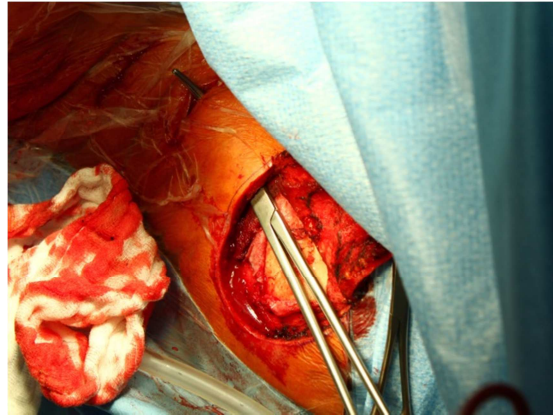


**Abbildung 51: Schablone zur Sockelvorbohrung [105]**

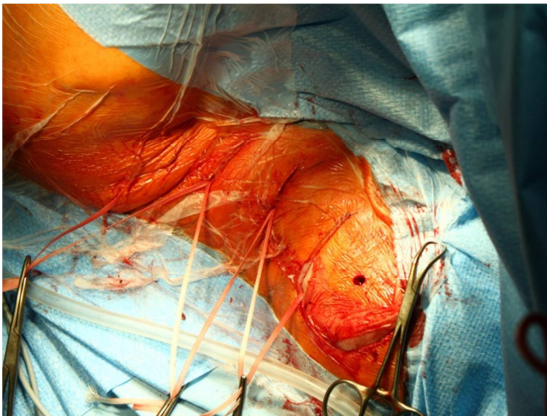




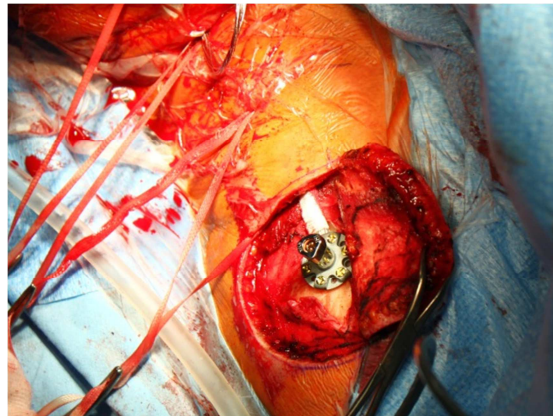
**Abbildung 52: Gewindeschneider [105]**



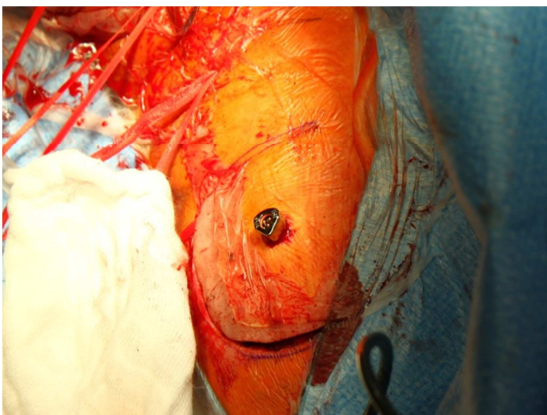
**Abbildung 53: Präparation des subkutanen Kabelverlaufes [105]**



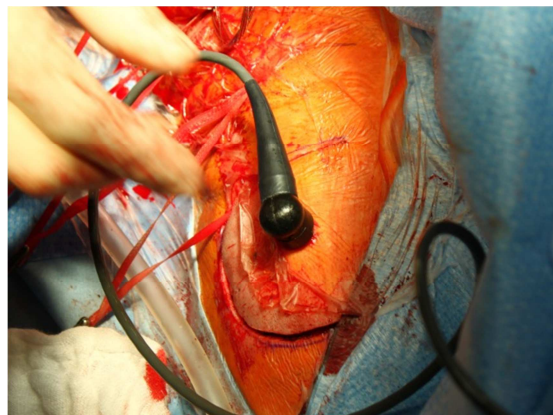
**Abbildung 54: Durchschlingen der Inzisionen mit Fäden [105]**



**Abbildung 55: Sockelbefestigung [105]**



**Abbildung 56: Extrakorporal sichtbarer Sockel [105]**



**Abbildung 57: Angeschlossenes Kabel [105]**



### 5.4.3 Pumpenimplantation

Der Zugang zum Thoraxraum erfolgt über eine mediane Sternotomie, in der das Sternum mittig durchtrennt wird, Blutungen aus den Periostgefäßen gestillt werden und anschließend das Mediastinum mittels Thoraxsperrer zugänglich gemacht wird. Dem folgen die Präparation des Perikardbeutels und die eventuell nötige Entfernung von Thymusresten. Nach Eröffnung des Perikards von der Mitte aus nach kaudal und kranial, ist ein freier Zugang zum Herz mit Apex und Aorta ascendens gewährt.

Da es sich bei biventrikulären Assist-Device Patienten um äußerst multimorbide Menschen mit vielen Herzpathologien handelt, die wünschenswerterweise ebenfalls während dieses Eingriffes beseitigt werden sollten, können nun zusätzliche Standardoperationen stattfinden. Hierunter zählen z.B. Bypässe oder Klappenersätze die normalerweise unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden. Zur besseren Herzentlastung ist eine bikavale Kanülierung zu bevorzugen, bei der, unter Gabe von Heparin, die Vena cava inferior direkt oberhalb des Diaphragmas und die Vena cava superior in der Nähe der Vena anonyma kanüliert werden. Die Herzlungenfunktion wird durch die extrakorporale Zirkulation übernommen und der Patient auf ca. 30°C nasopharyngeal herabgekühlt. Unter Kardioplegie oder auch am schlagenden Herzen können nun alle notwendigen Operationen durchgeführt werden, anschließend wird die Implantation des Jarvik-2000 fortgeführt.

Nach Abschluss der Zusatzoperationen müssen die Pumpen vor der Implantation auf ihre Funktionsfähigkeit überprüft werden. Hierzu werden sie nacheinander in eine mit Wasser gefüllte Schüssel gelegt und auf allen fünf Stufen getestet, ob ein entsprechend starker und regelmäßiger Wasserstrahl produziert wird (siehe Abbildung 58, Seite 63). Somit können zugleich Steuerungsgerät und Batterien getestet und spätere Komplikationen vermieden werden.

Im nächsten Schritt werden die Stoffringe aus Teflon aufgenäht (siehe Abbildung 62, Seite 64). Für das LVAD wird eine Apexlage bevorzugt, da es so unwahrscheinlich ist, Papillarmuskel zu beschädigen und aufgrund der parallelen Lage zum Herzseptum das Risiko eines Festsaugens reduziert wird

[82]. Der Teflonring für das RVAD wird auf der posterioren, diaphragmalen Seite des rechten Ventrikels angebracht. Danach werden diese durch viele Einzel-U-Nähte mittels Ethibond 3/0 (Ethicon Inc., Somerville, NJ) mit Teflonwiderlagern befestigt.

Die Länge der outflow-conduits, von Truncus pulmonalis bzw. Aorta ascendens bis zu den dazugehörigen Teflonringen auf den Ventrikeln, wird ausgemessen und entsprechend angepasst, sodass sie aber noch ohne Zug verlegt werden können (siehe Abbildung 63, Seite 64). Um schwerste Komplikationen durch Abknicken der Dacron-Prothesen–Stützen zu vermeiden, schiebt man diese in einen 20 mm Durchmesser Gore-Tex Schlauch, der zusätzlich verstärkt ist, somit ein Abknicken verhindert und auch einen Perforationsschutz bei eventuellen Re-Sternotomien bietet [106].

Die Anastomosen werden angefertigt, indem der Operateur Truncus pulmonalis und Aorta ascendens mit Satinsky-Klemmen partiell ausklemmt und anschließend mittels End-zu-Seit Anastomosen mit den passenden Ausfluss-Stützen und einem 5/0 Prolene Faden unter fortlaufender Naht anastomosiert (siehe Abbildung 64 und Abbildung 65, Seite 64). Vorher sollte durch Inspektion und Palpation sichergestellt werden, dass es sich bei den ausgewählten Stellen nicht um übermäßig kalzifizierte oder mit Plaques angereicherte Punkte handelt. Im Anschluss daran können die Ausflusskonduits entlüftet werden (siehe Abbildung 66, Seite 65).

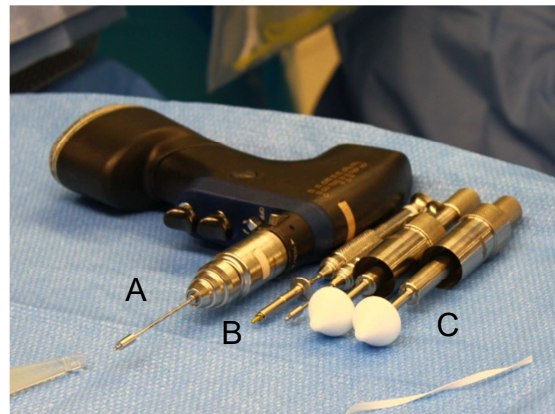
Zur Pumpenimplantation führt der Chirurg eine kreuzförmige Inzision mit dem Stichskalpell durch und stanzt mit dem beiliegenden Ringmesser das Ventrikelloch aus. Gleichzeitig hält man das Jarvik-2000 bereit und steckt dieses so schnell wie möglich in das ausgestanzte Loch, wobei dieser Vorgang zügig ausgeführt werden sollte, um starke Blutverluste zu vermeiden. Das entlüftete Jarvik-2000 System wird mit zwei Mersilene-Bändern fixiert. Nachdem die Pumpe zunächst in das linksventrikuläre Cavum eingeführt wurde, wird anschließend mit derselben Technik die rechtsventrikuläre Pumpe inseriert (siehe Abbildung 67 und Abbildung 68, Seite 65). Zunächst fährt man das LVAD auf Stufe 1 an, danach das RVAD. Mittels TEE sind die erfolgreiche Entlüftung und vor allem der korrekte Pumpensitz und die Herzhöhlenentlastung direkt

intraoperativ überprüfbar. Das ausgestanzte Material kann, wenn gewünscht, in der Pathologie untersucht werden. Jetzt ist es möglich, die Pumpendrehzahl langsam zu adaptieren und individuell an den Patienten anzupassen, wobei meistens Stufe 4 links und Stufe 3 rechts bevorzugt werden. Besteht ein fixierter Pulmonalarterienhochdruck  $>60$  mmHg, kann rechts auch dieselbe Stufe verwendet werden wie links.

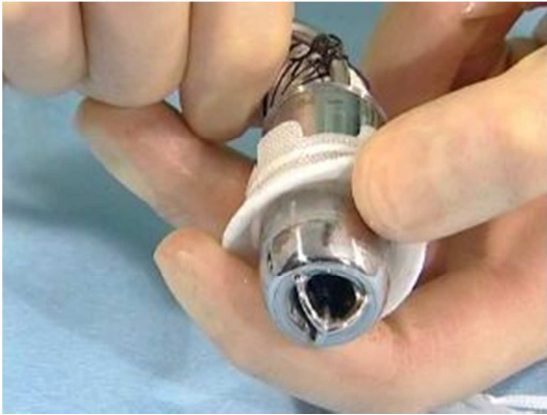
Anschließend werden die finale Lage der Ausflusstutzen überprüft und gegebenenfalls korrigiert (siehe Abbildung 71, Seite 65), der linksventrikuläre Vent-Katheter entfernt und Pacerdrähte auf dem rechten Vorhof aufgenäht. Thoraxdrainagen platziert man retrokardial und retrosternal über eigene Stichkanäle. Abschließend erfolgt die Kontrolle der korrekten Pumpenlage und Funktion mittels TEE und Dopplertechnik. Unter Protamingabe wird von der extrakorporalen Zirkulation abgegangen und es erfolgt ein schichtweiser Thoraxverschluss. Die zugefügten Schnitte im Hals- und Ohrbereich werden ebenfalls verschlossen.



**Abbildung 58: Gerätetest in einer Wasserschüssel [105]**



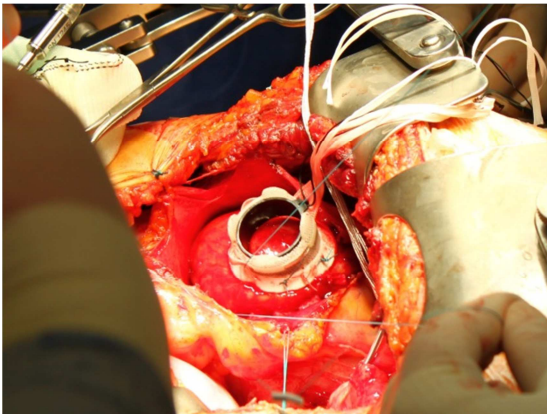
**Abbildung 59: Bohrer (A), Gewindeschneider (B), Ringmesser (C) [105]**



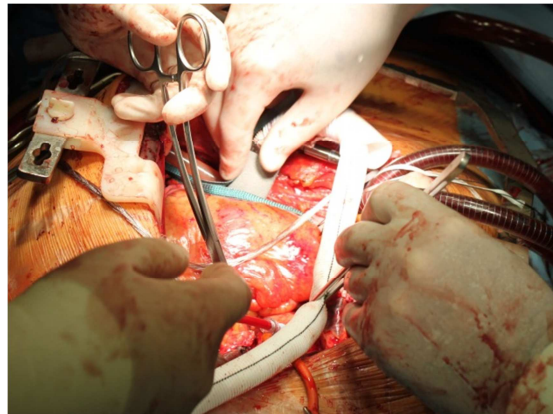
**Abbildung 60:** Pumpenlage, wie sie später im Teflonring fixiert ist [101]



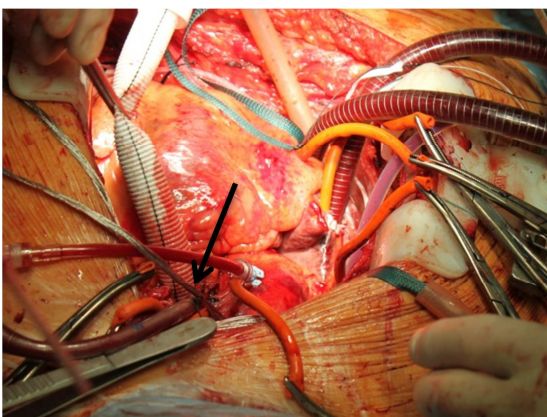
**Abbildung 61:** Ringmesser im Teflonring [101]



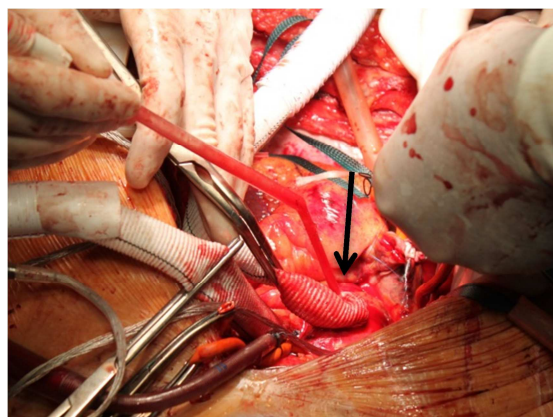
**Abbildung 62:** Aufnähen des Teflonrings auf den linken Ventrikel [105]



**Abbildung 63:** Ausmessen der Länge der Ausflussschutze [105]

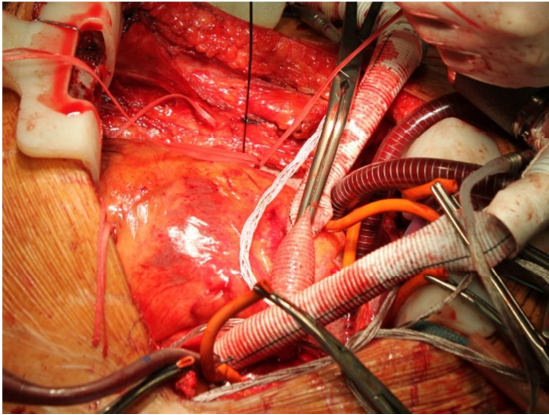


**Abbildung 64:** Truncus pulmonalis-Anastomose (Pfeil) [105]

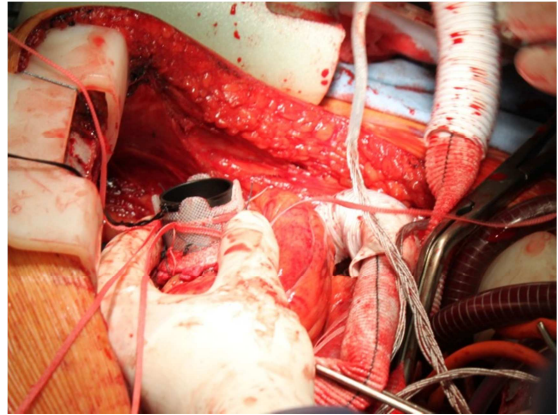


**Abbildung 65:** Aorten-anastomose (Pfeil) [105]

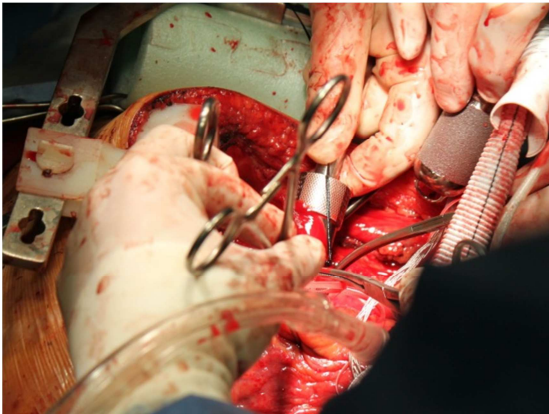




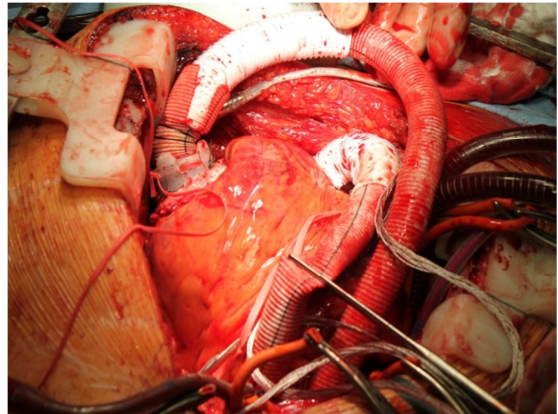
**Abbildung 66: Teilweise Entlüftung der beiden angeschlossenen outflow conduits [105]**



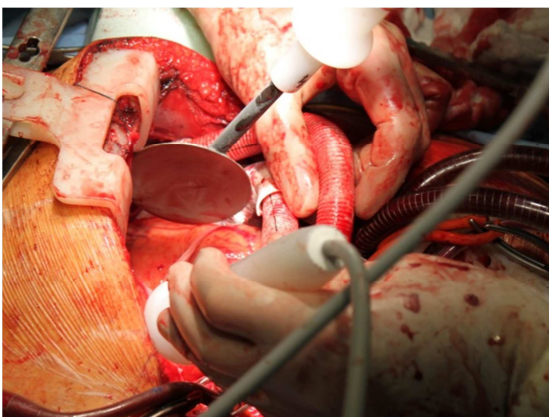
**Abbildung 67: Insertion der linksventrikulären Pumpe [105]**



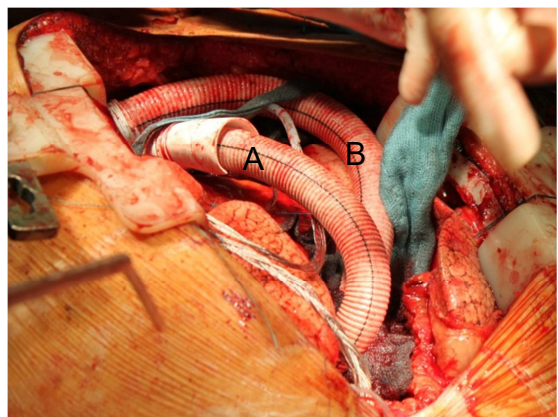
**Abbildung 68: Insertion der rechtsventrikulären Pumpe [105]**



**Abbildung 69: Fertige biventrikuläre Implantation [105]**



**Abbildung 70: Defibrillation [105]**



**Abbildung 71: Fertiges und final platziertes BVAD (RVAD = A; LVAD = B) [105]**

#### 5.4.4 Vergleich des Anschlusses der Ausflusskanüle an der ascendierenden gegenüber der descendierenden Aorta

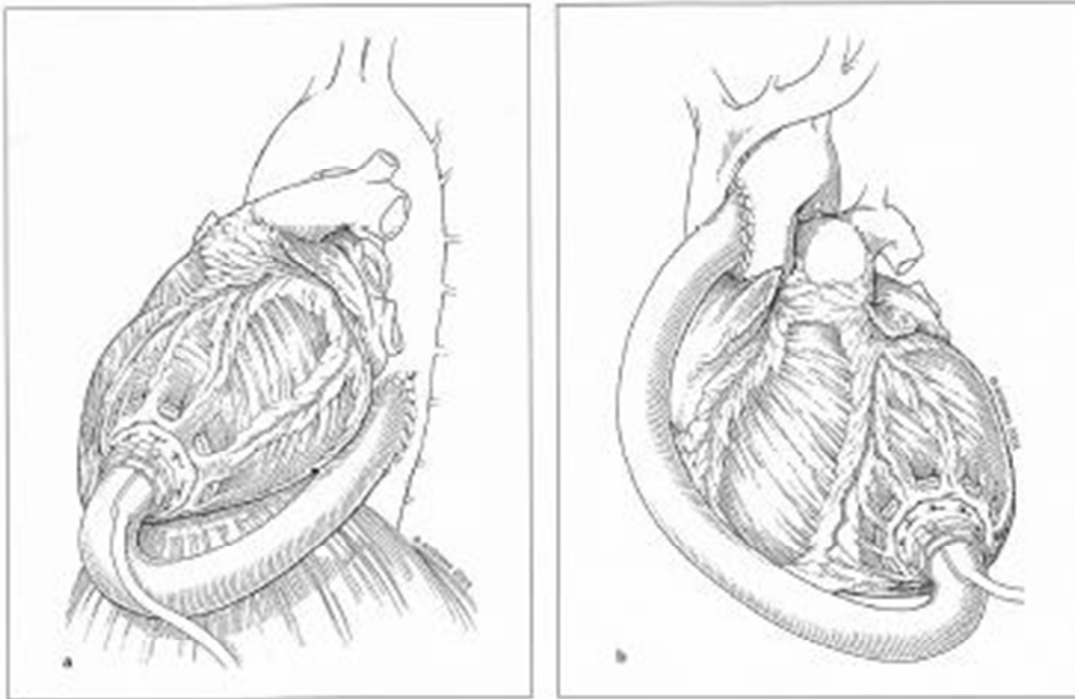


Abbildung 72: a) Aorta descendens Anastomose, b) Aorta ascendens Anastomose [101]

Der Ausflusssutzen des Jarvik-2000 kann sowohl mit der Aorta ascendens als auch mit der Aorta descendens anastomosiert werden. Welche der beiden Varianten man wählt, hängt vor allem von der operativen Vorgeschichte und dem gewünschten Zugangsweg ab.

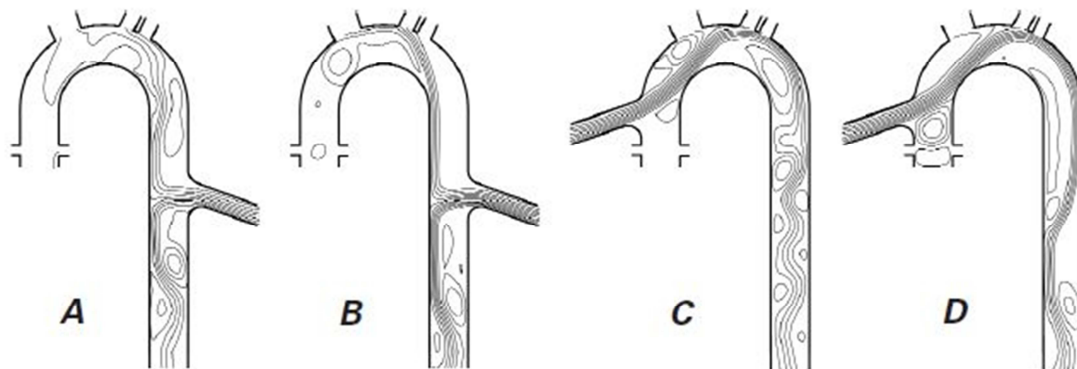
Eine Aorta ascendens Anastomose in Verbindung mit einer medianen Sternotomie wird favorisiert, wenn man, wie in unserem Fall, ein biventrikuläres Pumpensystem implantieren möchte, da man ansonsten nur schlecht den rechten Ventrikel mit dem Truncus pulmonalis verbinden kann. Außerdem findet dieses Verfahren statt, sobald weitere herzchirurgische Eingriffe, wie z.B. Bypässe oder Klappenersätze, vorgesehen sind.

Vor allem beim Einbau eines linksventrikulären Herzunterstützungssystems hat sich eine Anastomose mit der Aorta descendens in Kombination mit einer posterolateralen Thorakotomie durchgesetzt. Dieses Verfahren verzichtet auf

eine mediane Sternotomie und wird meist von Patienten besser akzeptiert, da die charakteristische Narbe der Sternotomie entfällt.

Prinzipiell sollten Faktoren wie bereits stattgefundene Sternotomien oder starker Arteriosklerosebefall von bestimmten Aortenabschnitten in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden.

Es stellt sich also die Frage, ob sich durch die unterschiedliche Lokalisation des outflow-grafts hämodynamische Vor- oder Nachteile der beiden Verfahren ergeben. Erste Studien ließen vermuten, dass es durch die anatomisch und physiologisch stärker abweichende Aorta descendens Anastomose zu Rückflüssen und pathologischen Veränderungen an der Aortenklappe kommt [107, 108]. Auch ist es möglich, dass durch Stagnation des Flusses in der Aortenwurzel, insbesondere bei hohen VAD Flussraten, die myokardiale Perfusion beeinträchtigt und Thrombenbildung begünstigt wird. Durch gegenseitige Ausflussbehinderung des Herzens und der Pumpe kann es im Aortenbogen außerdem zu turbulenter Strömung kommen, was ebenfalls Stagnation und Thrombenbildung negativ beeinflussen kann (siehe Abbildung 73) [107, 108].



**Abbildung 73: Aorta descendens Anastomose (A,B), Aorta ascendens Anastomose (C,D); A und C zeigen das Strömungsverhalten bei 75% CO durch das VAD, bei B und D wird 100% des CO übernommen. Enge Linien zeigen hohe Flussgeschwindigkeiten. V.a. bei A und B kommt es im Bereich der Aortenklappe zu starker Stagnation (wenige, wie auseinanderliegende Strömungslinien) [107]**

Zwei weitere Studien kamen allerdings zu dem Schluss, dass sich, trotz dieser logisch nachvollziehbaren Komplikationsmöglichkeiten, kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Möglichkeiten ergibt [109, 110].

Zu diesem Zweck wurden in acht Kälbern hämodynamische Parameter im linken Ventrikel, im outflow graft, in der Aorta ascendens und proximal des Ramus interventricularis anterior (LAD) gemessen. Dabei wurden Herzfrequenz, Aortendruck, zentral venöser Druck (ZVD), cardiac output und Pumpengeschwindigkeit erfasst. Hierbei stellte man ebenso wie in der Perfusion des Herzgewebes keine signifikanten Unterschiede fest [109].

Es wurde lediglich ein linksventrikulär stärker gesunkener Sauerstoffverbrauch bei der Aorta ascendens Anastomose konstatiert, wobei man zugeben muss, dass beide Varianten diesen signifikant senkten [109].

Auch bei computerized flow-dynamic (CFD) Untersuchungen wurden ähnliche hämodynamische Charakteristika festgestellt. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass es bei der Aorta descendens Anastomose zu verändertem Strömungsverhalten in der Aortenwurzel und einer weniger laminaren Strömung kommt [110].

Es bleibt also festzuhalten, dass es durch die zwei verschiedenen Anastomosentechniken zu unterschiedlich starken Auswirkungen auf den physiologischen Blutfluss, vor allem in der Aorta ascendens, kommt. Inwieweit diese hämodynamisch relevant sind oder Auswirkungen auf die Patientengesundheit haben, kann allerdings noch nicht abschließend geklärt werden.



## 6 Ergebnisse

### 6.1 Patientenverläufe

#### 6.1.1 Patient 1: Herr S. R.

##### 6.1.1.1 Medizinische Vorgeschichte

Herr S., 67 Jahre, wurde aufgrund zunehmender Kreislaufinstabilität von Normalstation auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt. Dort entwickelte er hämodynamisch relevante ventrikuläre Tachykardien und wurde reanimations- und intubationspflichtig. Unter Gabe von Adrenalin 3,0 mg/h und nach mechanischer Reanimation konnte ein adäquater Kreislauf wiederhergestellt werden.

Eine anschließend durchgeführte transösophageale Echokardiographie (TEE) bestätigte eine biventrikulär und insbesondere linksventrikulär hochgradig eingeschränkte Pumpfunktion sowie einen ballonierten linken Ventrikel (siehe Abbildung 75). Zunächst sollte dieser durch die Implantation einer intraaortalen Gegenpulsationspumpe (IABP) entlastet werden. Allerdings wurde in der darauffolgenden Evaluation der Gesamtsituation eine, unter zunehmender Katecholaminpflichtigkeit progressive, globale Herzinsuffizienz mit low-output-Syndrom bei kardiogenem Schock festgestellt. Die ejection-fraction lag zu diesem Zeitpunkt linksventrikulär bei 27%, rechtsventrikulär bei 20%, sodass, als ultima ratio, die Indikation zu einer biventrikulären Herzunterstützung gestellt wurde.

Dieser Patient war hochgradig multimorbide mit zahlreichen kardiologischen und pulmonologischen Erkrankungen. Dazu zählten eine schwere koronare 3-Gefäß-Erkrankung mit Myokardinfarkt (1998) und PTCA (1998, 1999), chronisches Vorhofflimmern, eine Mitralklappeninsuffizienz Grad II und Herzinsuffizienz NYHA III mit pulmonalem Hypertonus und TI Grad II. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden ein arterieller Hypertonus, eine Hyperlipoproteinämie, früherer Nikotinabusus sowie ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II diagnostiziert. Weiterhin bestanden eine PAVK Typ IIb, mittelgradige Stenosen der Arteria carotis interna beidseits, eine terminale

Niereninsuffizienz bei diabetischer Nephropathie mit Dialysepflichtigkeit seit 2005 und Hepatomegalie.



Abbildung 74: Präoperative Echokardiographie

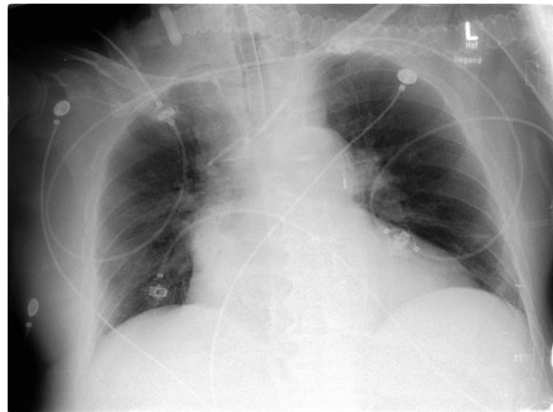


Abbildung 75: Präoperativer Röntgenthorax

### 6.1.1.2 Operativer Eingriff

Nach Lagerung und Narkose, wie im Kapitel Vorbereitung, Lagerung und Anästhesiebesonderheiten, Seite 56 beschrieben, erfolgte zunächst unter extrakorporaler Zirkulation eine Bypassoperation. Hierbei wurde mit Hilfe der linken Arteria thoracica interna (LIMA) eine Stenose der „left arteria descending“ (LAD) überbrückt. Nach Wiederaufwärmen des Patienten und Defibrillation begann die Jarvik-2000 Implantation wie im Kapitel Retroaurikuläre Stecker- und Kabelimplantation und Kapitel Pumpenimplantation beschrieben. Nach Anlegen dreier Thoraxdrainagen wurde ein intraoperatives transoesophageales Echokardiogramm nebst Doppler und Röntgenthorax (siehe Abbildung 76) durchgeführt, welche die optimale Lage und Funktionalität bestätigten.

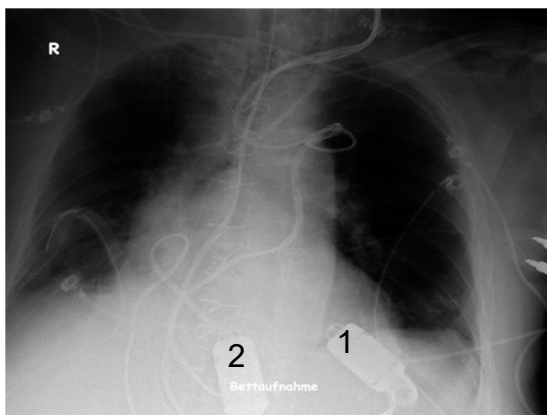


Abbildung 76: Intraoperativer Röntgenthorax, 1=LVAD, 2=RVAD

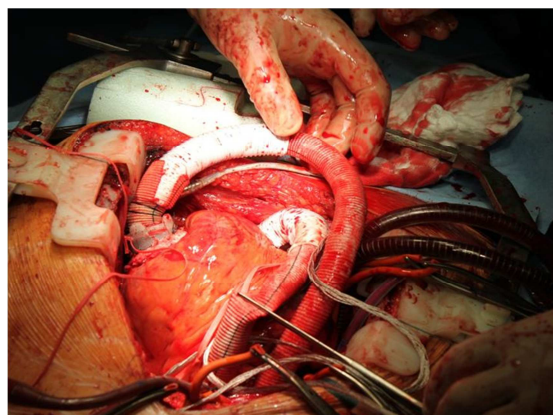


Abbildung 77: Intraoperatives Bild

Tabelle 13: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 1)

Oxygenator	Membranoxygenator
Bypasszeit	125 min
Niedrigste Rektaltemperatur	30 °C
Gesamte OP-Dauer	546 min
Geschwindigkeitsstufe des Jarvik-2000	Stufe IV (LVAD), Stufe III (RVAD)

#### 6.1.1.3 Postoperativer Verlauf

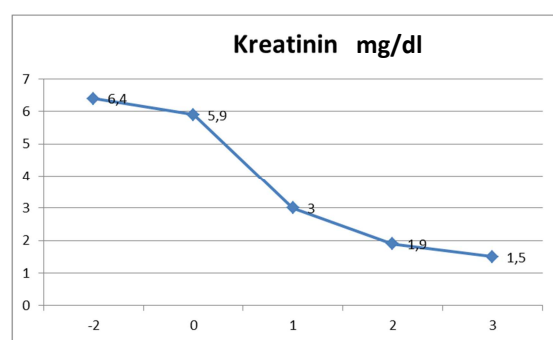
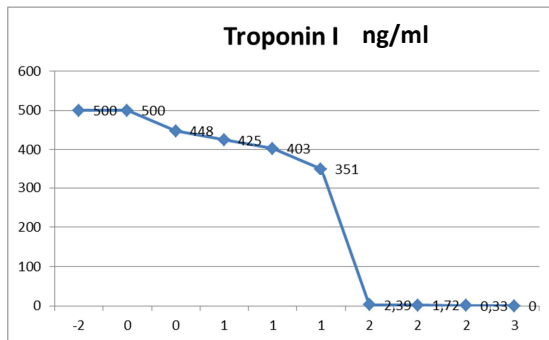
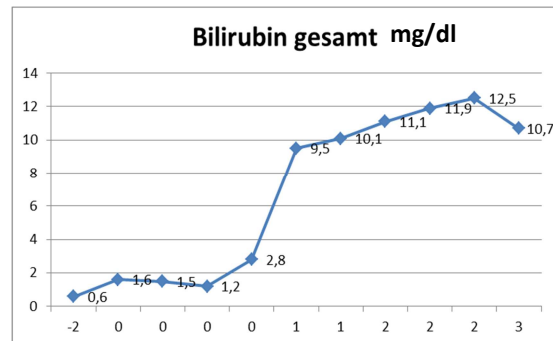
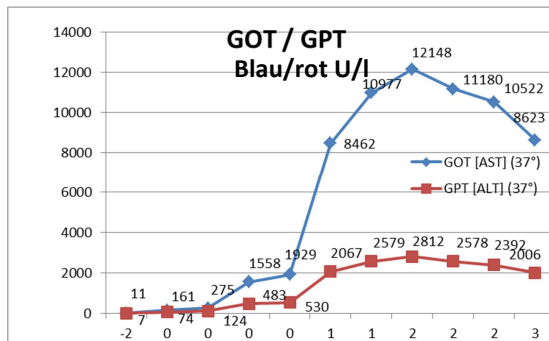
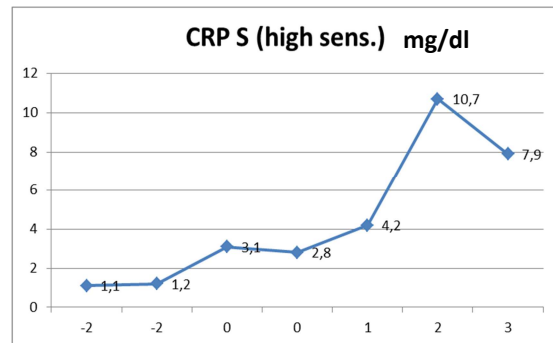
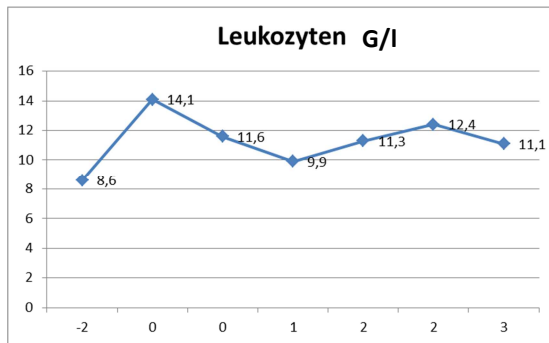
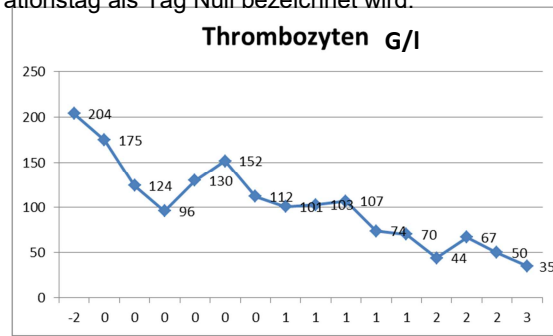
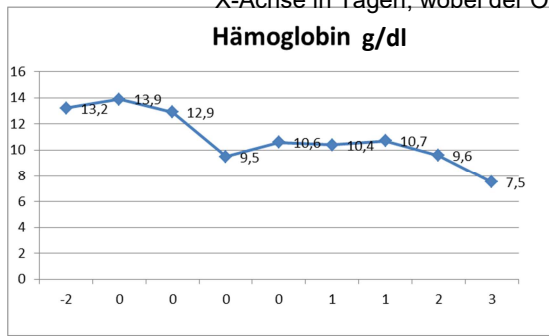
Nach dem operativen Eingriff wurde Herr S. auf die Intensivstation verlegt. Dort mussten weiterhin hohe Katecholamindosen verabreicht werden, unter denen es jedoch nur zu einer geringfügigen Verbesserung der myokardialen Funktion kam. Der pulmonale Gasaustausch war bei einer  $\text{FiO}_2$  von 0,35 und einem PEEP von 10 mbar ausreichend. Da keine adäquate Diurese bestand, musste der Patient kontinuierlich hämofiltriert werden. Zusätzlich entwickelte der Patient eine metabolische Azidose und Sepsis wobei die zunehmende Hypotension den Einsatz eines high-speed-controllers auf Stufe VII (14000 rpm) notwendig machte. Die hepatologische Syntheseleistung nahm kontinuierlich ab, sodass Gerinnungsfaktoren und später auch Glucose substituiert wurden. Bei akutem Leberversagen, das primär auf die präoperative Reanimation zurückzuführen war, stiegen die Leberenzyme auf Höchstwerte an (GOT 12148 U/l, Bilirubin 12,5 mg/dl).

Trotz Modifikationen an den Jarvik-2000 Einstellungen geriet der Patient, nach einer kurzzeitigen Konsolidierungsphase, zunehmend in ein Multiorganversagen. Da am dritten postoperativen Tag auch eine Eigenkontraktion des Herzens echokardiographisch, bei abnehmendem arteriellen Mitteldruck, nicht mehr nachgewiesen werden konnte, entschieden wir uns für das Abstellen beider Pumpensysteme.

Der Obduktionsbefund bestätigte ein großflächig infarziertes Herz sowie eine Schockleber, vermutlich aufgrund der präoperativen Reanimation.

### 6.1.1.4 Laborparameter

X-Achse in Tagen, wobei der Operationstag als Tag Null bezeichnet wird.



### 6.1.2 Patient 2: Herr D.J.



Abbildung 78: a) + b): Herr D. postoperativ

#### 6.1.2.1 Medizinische Vorgeschichte

Der 56 Jahre alte männliche Patient D., wurde aufgrund anhaltender kardialer Dekompensation mit akuter Dyspnoe und merklichen Beinödemen ins Klinikum Großhadern überwiesen. Dort startete sofort eine intravenöse Therapie mit Diuretika und Levosimendan. Eine sich während des stationären Aufenthaltes entwickelnde Infektion mit multiresistenten E.coli, führte zu kurzzeitiger Katecholaminpflichtigkeit. Eine darauf folgende Clostridium-difficile-Kolitis wurde mit einer antibiogrammgerechten Antibiose behandelt. Trotzdem kam es zur Sepsis mit zunehmender hämodynamischer Instabilität und die Indikation zur Implantation eines Kreislaufunterstützungssystems wurde bei einer Ejektionsfraktion von 22% linksventrikulär und 25% rechtsventrikulär gestellt.

Es handelte sich um einen multimorbiden Patienten mit vielen, bereits im Vorfeld gestellten, Diagnosen. Für die hochgradig eingeschränkte biventrikuläre Ejektionsfraktion und NYHA Stadium IV war eine dilatative ischämische Kardiomyopathie und ein fixierter pulmonaler Hypertonus verantwortlich. Weiterhin hatte der Patient 1995 eine mechanische Herzklappe anstelle der Aortenklappe bei Aortenklappeninsuffizienz Grad III, sowie einen ICD (2002)

erhalten. Neben einer koronaren Drei-Gefäß-Erkrankung mit Revaskularisierung mittels Stentimplantation (2002, 2010) litt der Patient unter intermittierender Arrhythmia absoluta, einer Trikuspidalklappeninsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz Stadium II und einem Schulter-Arm-Syndrom links.

Als weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden ein essentieller Hypertonus, Diabetes Mellitus Typ II und Hypercholesterinämie identifiziert.

#### **6.1.2.2 Operativer Eingriff**

Nach Lagerung und Narkoseeinleitung wurden zunächst schrittweise die sehr schweren Verwachsungen nach wiederholten Sternotomien gelöst. Unter extrakorporaler Zirkulation wurde anschließend die mechanische 25 mm St. Jude-Klappe durch eine biologische 23 mm Perimount Magna Ease® Klappe ersetzt, was aufgrund einer sonst drohenden Thrombusbildung notwendig war. Die biventrikuläre Jarvik-2000 Implantation erfolgte nach der „modifizierten Münchner Technik“ wie vorangegangen beschrieben. Erwähnenswert ist, dass dies der erste Patient deutschlandweit war, bei dem der neuartige „Blue-Controller“, zum Antrieb des RVADs im rechten Ventrikel, eingesetzt wurde. Dieser verzichtet auf den ILS-Modus und bietet eine durchgängige, gleichmäßige Umdrehungszahl, was schonender für den rechten Ventrikel ist (siehe Neuerungen und technische Besonderheiten mit Auswirkungen auf die Lebensqualität, Seite 38). Nach Abgehen von der extrakorporalen Zirkulation kam es zu starken Blutungen und es wurden mehrere Blutkonserven verabreicht. Abbildung 79 und Abbildung 80, Seite 75 zeigen die finale Steckerplatzierung hinter dem Ohr und die radiologisch kontrollierte korrekte Position von LVAD (1) und RVAD (2). Die gesamte Operationsdauer belief sich auf 696 Minuten. Weitere Operationsdetails können Tabelle 14 entnommen werden.

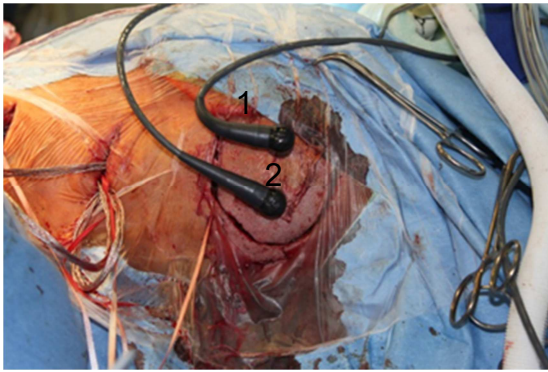


Abbildung 79: Intraoperatives Bild der beiden Ohrkonnektoren, 1=LVAD, 2=RVAD

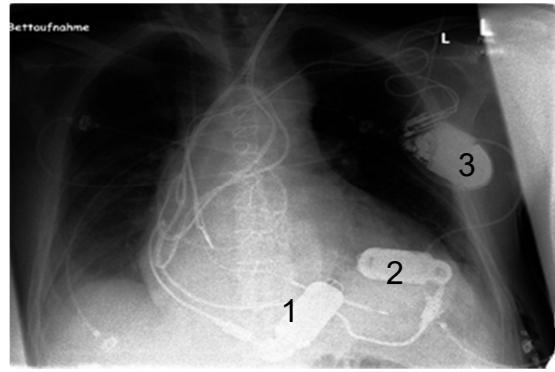


Abbildung 80: Radiologische Kontrolle der korrekten Pumpenposition, 1=RVAD, 2=LVAD, 3=ICD

Tabelle 14: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 2)

Oxygenator	Membranoxygenator
Bypasszeit	189 min
Niedrigste Rektaltemperatur	30 °C
Gesamte OP-Dauer	696 min
Geschwindigkeitsstufe des Jarvik-2000	Stufe IV (LVAD), Stufe IV (RVAD)

### 6.1.2.3 Postoperativer Verlauf

Postoperativ wurde der Patient unter stabilen Herz-Kreislaufverhältnissen auf die herzchirurgische Intensivstation verlegt und am dritten postoperativen Tag erfolgreich extubiert. Zudem konnte man die Katecholaminsubstitution ausschleichen. Es zeigten sich weder Blutungen noch neurologische Defizite. Allerdings machte eine akute Verschlimmerung der Niereninsuffizienz eine temporäre Hämofiltration bis zum siebten Tag postoperativ notwendig. Aufgrund respiratorischer Insuffizienz wurde eine CPAP-Beatmung durchgeführt, zudem indizierten erhöhte CRP-Werte bei bereits vorangegangener Sepsis eine Therapie mit einer Breitband-Antibiotikagabe. Am Tag 17 postoperativ konnte Herr D. die Intensivstation verlassen und auf Normalstation verlegt werden.

Hier wurde mit der oralen Antikoagulation mit Marcumar sowie mit täglichen Atem- und Gymnastikübungen begonnen. Die Einweisungen in die Bedienung des Jarvik-2000 Systems erfolgten mehrfach, bis eine problemlose Kontrolle der Steuergeräte und des Batteriewechsels durch den Patienten sichergestellt waren.



Im Verlauf wurde Meläna ausgeschieden und der Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung mittels Kolo-, Gastro-, Kapselendoskopie überprüft, jedoch keine interventionswürdige Blutung entdeckt. Trotzdem mussten mehrfach Erythrozytenkonzentrate und eine gastrointestinale Protektion verabreicht werden.

Eine abschließende Echokardiographie vor Entlassung zeigte eine weiterhin eingeschränkte EF links- und rechtsventrikulär bei Pumpeneinstellung Stufe 4 am LVAD und Stufe 4 am RVAD. Die Aortenklappe öffnete sich während der ILS-Zeiten, während sich rechts kein ILS aufgrund des „Blue Controllers“ messen ließ. Radiologisch war der Herzschatten weiterhin stark verbreitert und ein Pleuraerguss links abgrenzbar. Der Patient wurde in die Rehabilitation entlassen und soll sich in 14-tägigen Abständen wiedervorstellen.

Sieben Wochen später konnte Herr D. die Rehabilitation mit einer rechtsventrikulären Verbesserung der EF um +48% auf insgesamt EF = 37% verlassen.

Nach drei Monaten wurde der Patient, nach Ertönen eines auf einen Pumpenfehler hinweisenden Alarmtones im Steuergerät des RVAD, in das Klinikum Großhadern eingewiesen. Bei den durchgeführten Notfalluntersuchungen erkannte man eine Dislokation des RVAD um 18° (siehe Abbildung 81, Seite 77) mit konsekutivem Festsaugen am Herzseptum und Thrombosierung des outflow-conduits. Nach weiterer Bildgebung entschied man sich, da der Patient hämodynamisch stabil, mobilisierbar und in einem guten Allgemeinzustand war, die RVAD-Pumpe nicht in einer risikoreichen Operation zu entfernen, sondern nur abzuschalten. Herr D. lebte daraufhin mit einem erhaltenen rechten Ventrikel als LVAD Destination Patient 21 Monate (620 Tage) lang ohne weitere Komplikationen, verstarb dann jedoch an Kammerflimmern mit rechtsventrikulärem Herzversagen.



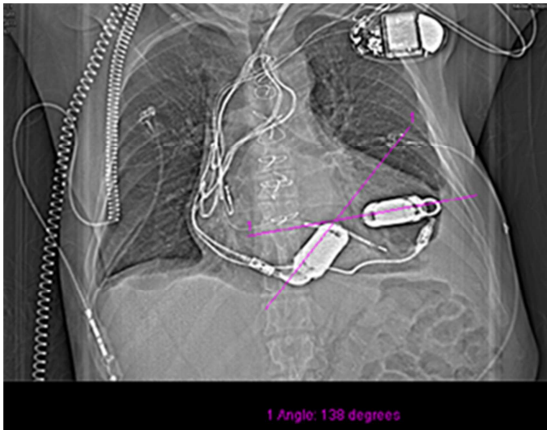
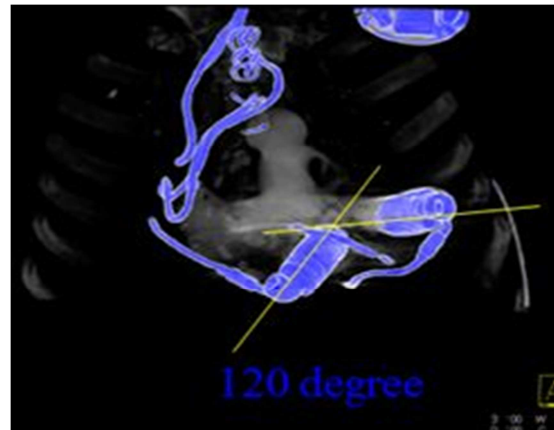


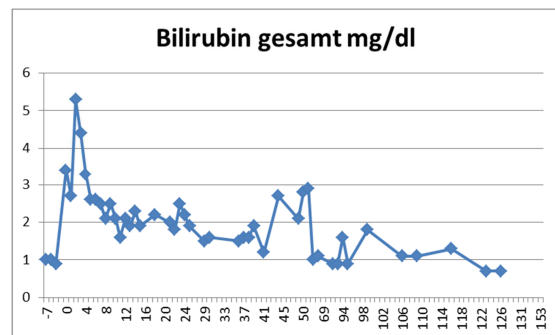
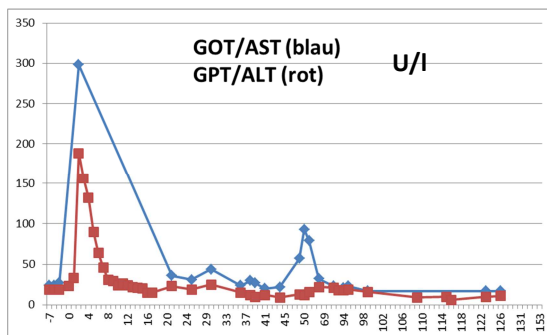
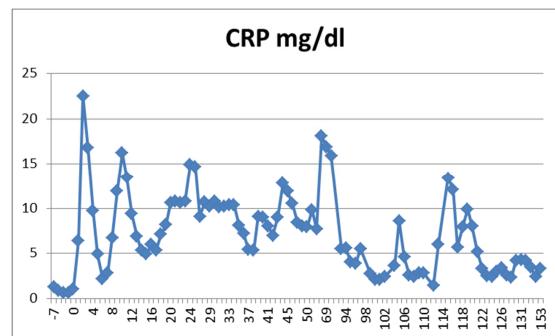
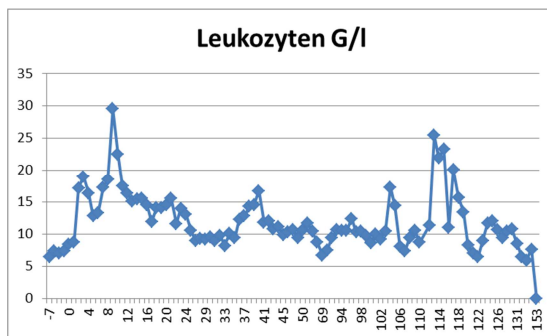
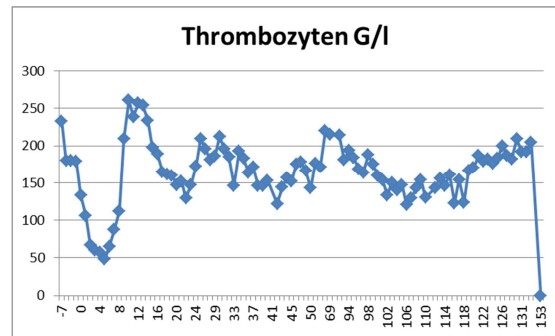
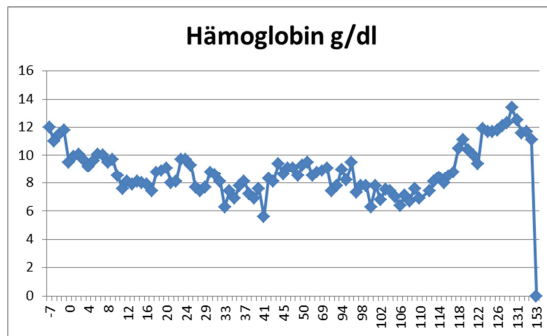
Abbildung 81: a) Ursprünglicher 138° Winkel

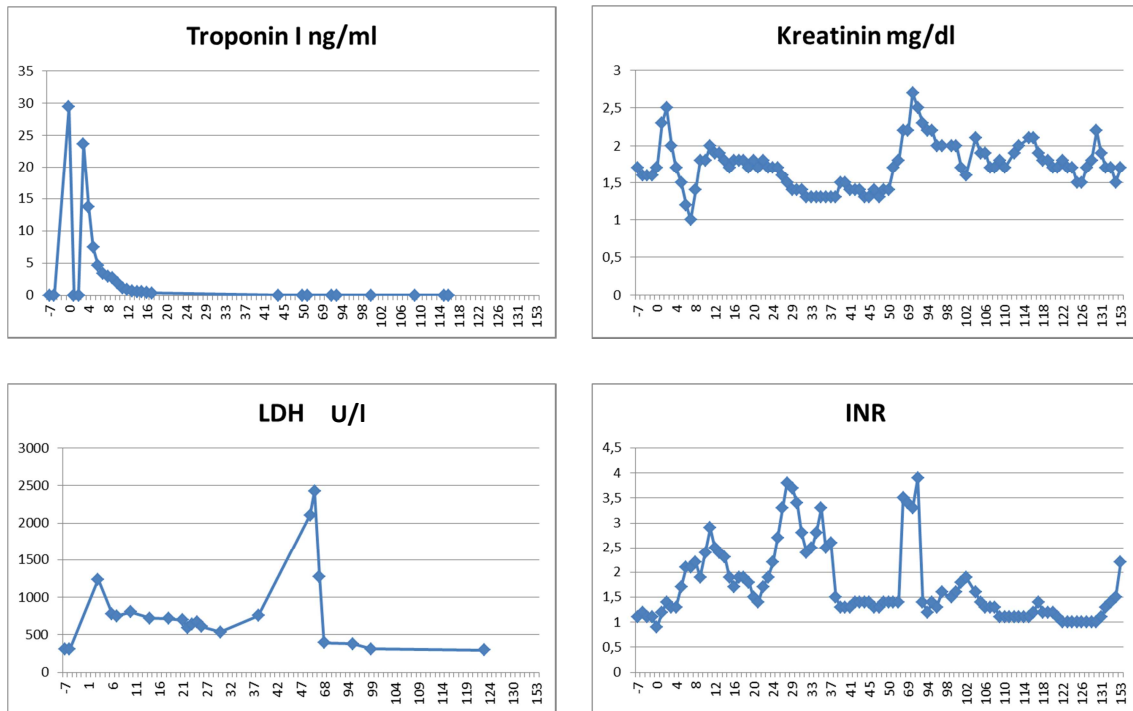


b) Winkeländerung um 18° und Festsaugen des RVAD am Septum

### 6.1.2.4 Laborparameter

X-Achse in Tagen, wobei der Operationstag als Tag Null bezeichnet wird.





### 6.1.3 Patient 3: Herr G.H.

#### 6.1.3.1 Medizinische Vorgeschichte

Die Aufnahme von Herrn G., 74 Jahre, erfolgte aufgrund zunehmender Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Nach Angaben des Patienten litt dieser vermehrt unter schwerer Belastungsdyspnoe und Leistungsabnahme, woraufhin ein EKG, eine transösophageale Echokardiographie und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt wurden (UKG-Auswertung siehe

Tabelle 16, Seite 79). Eine paroxysmale Arrhythmia absoluta wurde mittels Kardioversion primär erfolgreich therapiert. Nach einer intensiven diuretischen Therapie zur Rekompensation der ausgeprägten Beinödeme kam es zu zunehmender Hypotonie, Low-Output-Syndrom und Anstieg der Retentionsparameter, woraufhin eine temporäre intensivmedizinische Überwachung erfolgte. Eine weitere Rechtsherzkatheteruntersuchung zeigte einen hochgradig dilatierten und eingeschränkten rechten Ventrikel mit hohem rechtsatrialem Druck, grenzwertigem Lungenwiderstand und transpulmonalem Gradienten. Unter hämodynamischem Monitoring mittels PICCO-System,

intravenöser Calciunsensitizer-Therapie mit Levosimendan, intravenöser Diuretikatherapie und strenger Flüssigkeitsbilanzierung verbesserte sich zunächst die kardiopulmonale Situation. Trotzdem wurde aufgrund der Progression, einer rechtsventrikulären EF von nur noch 8% (siehe Abbildung 82 b), einer Verschlechterung der Blutgaswerte (siehe Tabelle 15) und nach ausführlicher Aufklärung des Patienten eine biventrikuläre Jarvik-2000 Implantation beschlossen.

Neben der aktuellen Problematik mit Low-Output Syndrom nach chronischer dilatativer Kardiomyopathie, Arrhythmia absoluta und kardiorenalem Syndrom Typ II, handelte es sich bei Herrn G. um einen, multimorbiden Patienten mit zahlreichen Vorerkrankungen: Infarkt der Arteria cerebri media 2002 und 2004 mit folgender Epilepsie; pulmonaler Hypertonus (PAP=85 mmHg), Mitralinsuffizienz Grad II, Trikuspidalinsuffizienz Grad III, Refluxösophagitis, Z.n Strumaresektion, Implantation eines biventrikulären ICD 2005 mit Aggregatwechsel nach Batterieerschöpfung 2010. Eine Spinalkanalstenose wurde 2010 operativ beseitigt, sein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom besserte sich mittels Heim-CPAP Therapie nur unwesentlich. Es bestand eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium III.

Als kardiovaskuläre Risikofaktoren konnten ein arterieller Hypertonus, eine Hypercholesterinämie sowie ein Diabetes mellitus Typ II identifiziert werden.

**Tabelle 15: Präoperative kapilläre Blutgasanalyse von Herrn G.**

Zeitpunkt	Präoperativ
pH	7,476
pCO <sub>2</sub>	31,7 mmHg
pO <sub>2</sub>	74,8 mmHg
HCO <sub>3</sub>	22,9 mmol/l
BE	0,2 mmol/l

**Tabelle 16: Echokardiographische Parameter Herr G.**

Aortenwurzel Durchmesser	29 mm
Linker Ventrikel	Hochgradig dilatiert, LVEDD = 72 mm, LVESD = 65 mm, IVSDd = 8 mm,

	LVPWd = 9 mm
Linksventrikuläre Pumpfunktion	Hochgradig eingeschränkt, EF = 23%
Atrium sinistrum	Hochgradig dilatiert, Durchmesser = 53 mm
Rechter Ventrikel	Normale Größe, präoperativ stark eingeschränkte EF von 8%
Atrium dextrum	Normale Größe
Mitralklappe	Keine Stenose, mittelgradige Insuffizienz
Trikuspidalklappe	Mittelgradige Insuffizienz, PAP = 31 mmHg + ZVD, präoperativ 85 mmHg

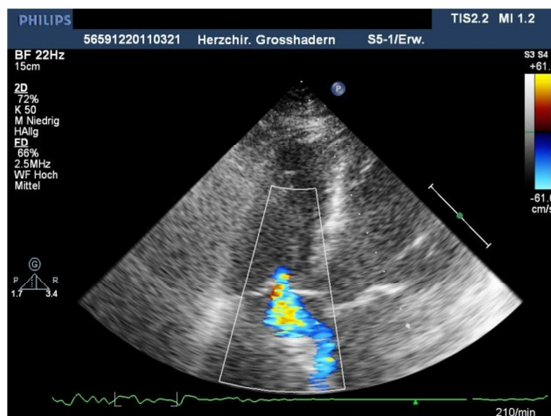


Abbildung 82: a) Trikuspidalinsuffizienz Grad III b) RV-Ejektionsfraktion = 8%

### 6.1.3.2 Operativer Eingriff

Nach Lagerung und Narkoseeinleitung wurde der Thorax eröffnet und es fielen der immens vergrößerte linke und rechte Ventrikel auf. Die biventrikuläre Jarvik-2000 Implantation erfolgte komplikationslos nach der „modifizierten Münchner Technik“ wie zuvor beschrieben. Erfreulich war die sehr schnelle Implantation mit einer Gesamtoperationszeit von nur 407 min. Ein abschließendes intraoperatives transösophageales Echo sowie ein Röntgenbild (siehe Abbildung 84, Seite 81) zeigten eine korrekte Lage der beiden Pumpen und regelrechtes Öffnen sowohl der Pulmonal- als auch der Aortenklappe.

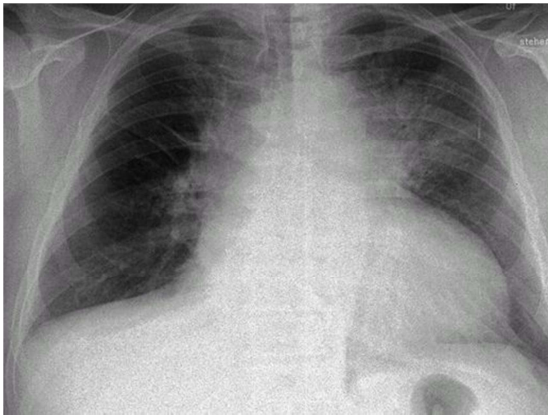


Abbildung 83: Herr G. präoperativ

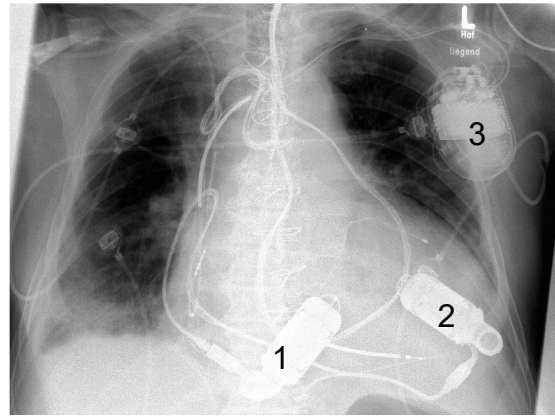


Abbildung 84: Herr G. postoperativ; 1=RVAD, 2=LVAD, 3=ICD

Tabelle 17: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 3)

Oxygenator	Membranoxygenator
Bypasszeit	87 min
Niedrigste Rektaltemperatur	34 °C
Gesamte OP-Dauer	407 min
Geschwindigkeitsstufe des Jarvik-2000	Stufe IV (LVAD), Stufe III (RVAD)

### 6.1.3.3 Postoperativer Verlauf

Nach Übernahme des druckkontrolliert beatmeten Patienten auf die Intensivstation, war eine differenzierte Therapie mit Inotropika und Vasopressoren erforderlich, um eine hämodynamische Stabilität zu erreichen (Adrenalin 0,4 mg/h, Noradrenalin 1,4 mg/h, Milrinon 1,0 mg/h). Die respiratorische Situation bei einem PEEP von 10 mbar und  $pO_2=50$  mmHg,  $pCO_2=46$  mm Hg,  $pH=7,52$ , Lactat=5 mmol/dl Werten war zunächst eingeschränkt. Allerdings konnte Herr G. bereits am postoperativen Tag extubiert werden und erholte sich schnell, sodass er schon am dritten Tag im Stuhl neben seinem Bett saß, ohne dass neurologische Defizite auffällig wurden. Weiterhin ließ Katecholaminfreiheit ab Tag sieben auf einen zunächst komplikationsfreien Verlauf schließen.

Unter kardiovaskulären Gesichtspunkten verlief die Unterstützung durch die beiden Unterstützungssysteme problemlos und es zeigte sich ein dilatiertes, allerdings ausreichend entlastetes Herz bei postoperativ kontinuierlich

rückläufigen Myokardmarkern. Aufgrund der ausgeprägten Blutungsneigung des Patienten konnte dieser allerdings nicht therapeutisch antikoaguliert werden und es kam zu einer laborchemisch nachweisbaren Hämolyse bei hohen Umdrehungszahlen.

Am achten postoperativen Tag waren aufgrund einer Blutung mehrere Transfusionen notwendig und ein Perikarderguss machte eine operative Revision mit Intubation notwendig, wobei anschließend eine problemlose Entwöhnung von der künstlichen Beatmung möglich war. In der Folge entwickelte Herr. G. einen weiteren, eine Operation notwendig machenden Perikarderguss und es kam zur erneuten Sternotomie. Postoperativ trat Blut aus der rechten Thoraxdrainage und der Verdacht auf eine Laceration der rechten Lunge mit pulmonaler Blutung machte eine erneute chirurgische Intervention nötig. Erst drei Tage später war die Extubation möglich.

Doch noch am selben Abend trat wieder eine Verschlechterung der respiratorischen Situation mit Ateminsuffizienz ein, woraufhin CT-Darstellungen und Bronchoskopien eine Verlegung der Atemwege durch Blutkoagel bei intrapulmonaler Blutung zeigten. Ein Pausieren der Antikoagulation, einschließlich Faktor VII und Faktor XIII Gabe, konnten die Blutung unterbinden. Im Verlauf entwickelten sich mehrere Pneumothoraces beidseits, die mit Drainagen entlastet werden mussten, wobei bei deren notfallmäßigen Anlage eine operativ zu behebende thorakale Blutung auftrat.

Durch die Umstände dieses schweren Krankheitsverlaufes einen Monat nach Pumpenimplantation und bei Anzeichen einer Critical Illness Polyneuropathie wurde ein Weaning als schwierig erachtet und die Indikation zur Anlage eines epithelialisierten Tracheostomas gestellt. Daraufhin erzielte man eine spontane Atmung im CPAP-Modus, allerdings aufgrund der muskulären Atrophie keine eigenständige Atmung am T-Stück.

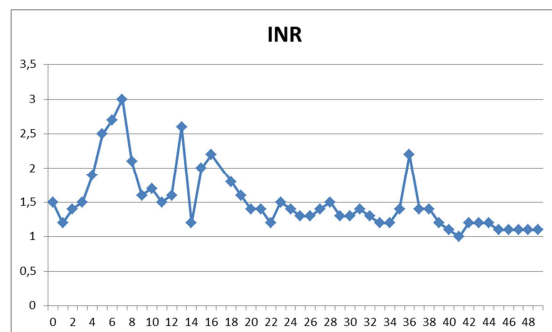
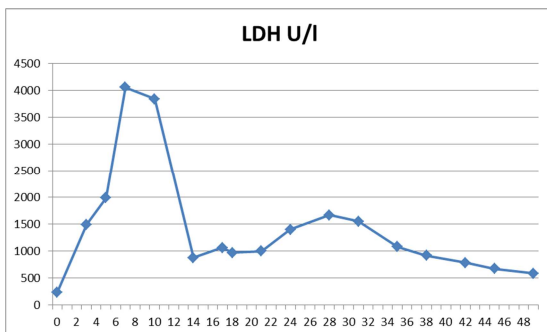
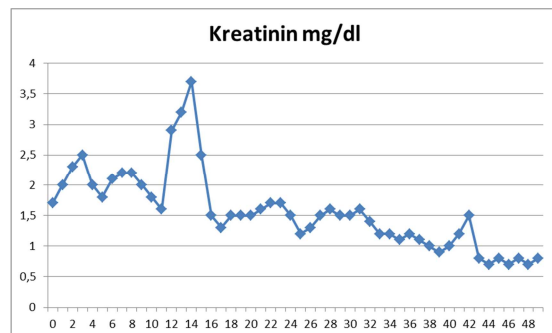
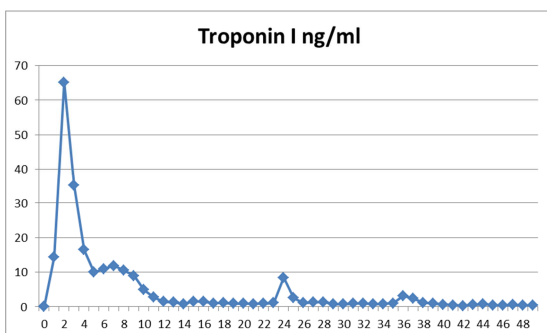
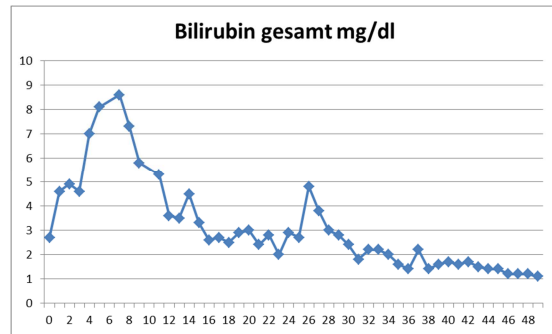
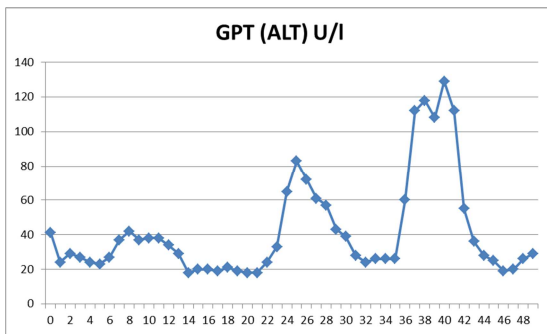
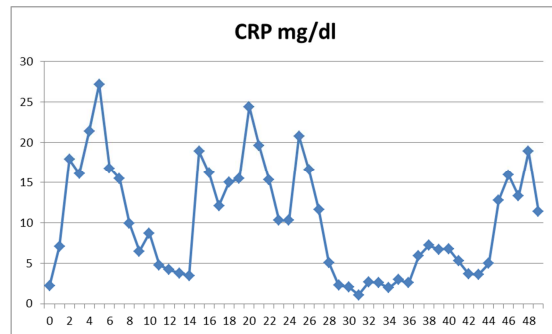
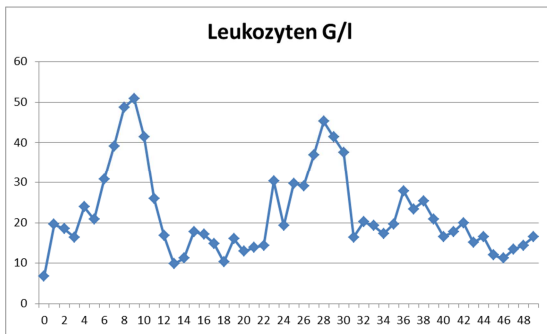
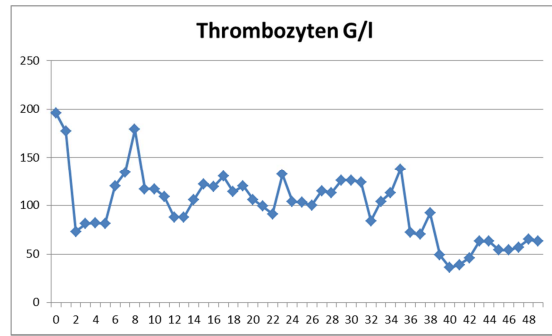
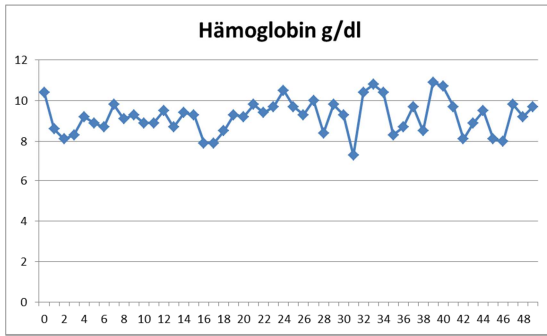
Nach zunächst komplikationsfreier Ernährung über eine Magensonde fiel nun zunehmend Teerstuhl auf, der trotz hochdosierter Gabe von PPI Transfusionen und ein wiederholtes Pausieren der Antikoagulation notwendig machte. Eine Blutungsquelle im Caecumbereich konnte mittels Adrenalinunterspritzung endoskopisch therapiert werden. Als die Antikoagulation erneut gestartet wurde,

kam es zur nächsten gastrointestinalen Blutung ohne Identifizierung der Blutungsquelle, allerdings fand man eine kontaktvulnerable Darmmukosa vor.

Es folgten mehrere transfusionspflichtige perianale Blutabgänge und bei der deshalb notwendigen Koloskopie verschlechterte sich akut die kardiovaskuläre und pulmonale Situation mit folgender Katecholaminpflichtigkeit und invasiver, druckkontrollierter Beatmung, woraufhin die Koloskopie abgebrochen wurde. Anschließend zeigten sich in der körperlichen Untersuchung ein prall gespanntes Abdomen und in der Abdomenübersichtsaufnahme in Linksseitenlage eine Hypertransparenz subdiaphragmal rechts, vereinbar mit freier Luft bei Verdacht auf Hohlorganperforation. Es kam zu schwerem Multiorganversagen von Herz-Kreislauf, Lunge, Niere und Gastrointestinaltrakt mit Sepsis. Da eine kurative Therapie nun nicht mehr realisierbar erschien, wurde der Patient palliativ weiterversorgt und verstarb nach Assist-Device-Stopp 50 Tage nach BVAD-Implantation.

Bei der durchgeführten Obduktion von Herrn G. konnten Multiorganversagen sowie chronische Herzinsuffizienzzeichen an Leber und Milz festgestellt werden. Auch die vermutete Todesursache einer Darmperforation während der Koloskopie konnte durch einen 3,5 cm langen Wanddefekt im Bereich des Caecums abschließend bestätigt werden.

### 6.1.3.4 Laborparameter





### **6.1.4 Patient 4: Herr B.L.**

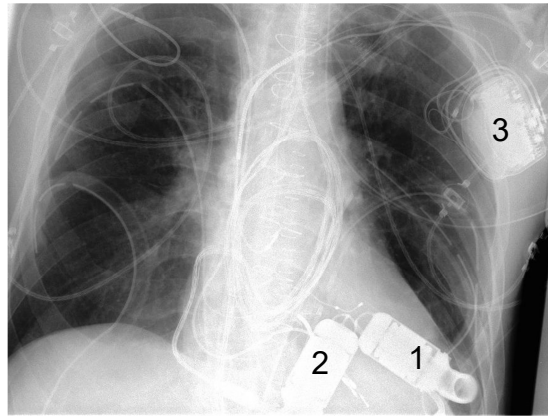
#### **6.1.4.1 Medizinische Vorgeschichte**

Bei Herrn B., 65 Jahre, bestand eine langjährige dilatative Kardiomyopathie im NYHA Stadium IV, mit hochgradig eingeschränkter biventrikulärer Pumpfunktion (LV-EF=17%, RV-EF<25%). Er stellte sich bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit progredientem Nierenversagen und steigenden Leberwerten in der herzchirurgischen Abteilung zur Implantation eines, zunächst linksventrikulären, Unterstützungssystems vor. Da bei vorliegendem pulmonalen Hypertonus in Kombination mit einer Trikuspidalinsuffizienz auch die rechtsventrikuläre Pumpfunktion höhergradig eingeschränkt war, wurde mit dem Patienten auch die Möglichkeit eines BVAD besprochen, abhängig von der intraoperativer Evaluation des rechten Ventrikels.

Neben der aktuell vordergründigen schweren dilatativen Kardiomyopathie mit Low-Output-Syndrom, litt der Patient unter einer pulmonalen Hypertonie mit höhergradiger Trikuspidalinsuffizienz, mittelgradiger Mitralinsuffizienz, Z.n. ICD-Implantation mit CRT-Funktion aufgrund massiver ventrikulärer Rhythmusstörungen und persistierendem Vorhofflimmern. Weiterhin bestanden eine chronische Niereninsuffizienz Stadium III, chronische Stauungsleber, Hyperurikämie und Polyneuropathie.

#### **6.1.4.2 Operativer Eingriff**

Nach Lagerung und Narkoseeinleitung wurde zunächst der Stecker für das LVAD retroaurikulär angebracht. Nach Installation der Herz-Lungen-Maschine wurde das LVAD implantiert, auf Stufe II angefahren und anschließend schrittweise von der HLM abgegangen. Im weiteren Verlauf zeigte sich bei höhergradiger Trikuspidalklappeninsuffizienz eine stark eingeschränkte rechtsventrikuläre EF mit ansteigendem ZVD, sodass die Entscheidung zum BVAD fiel. Unter TEE-Kontrolle wurden die Pumpen auf Stufe IV (LVAD) und Stufe III (RVAD) eingestellt. Auch hier konnte die Implantation schnell und erfolgreich durchgeführt werden. Der Patient kam mit mittelgradigen Katecholamindosen und kreislaufstabil auf die Intensivstation.



**Abbildung 85: Postoperativer Röntgen-Thorax: 1=LVAD, 2=RVAD, 3=ICD**

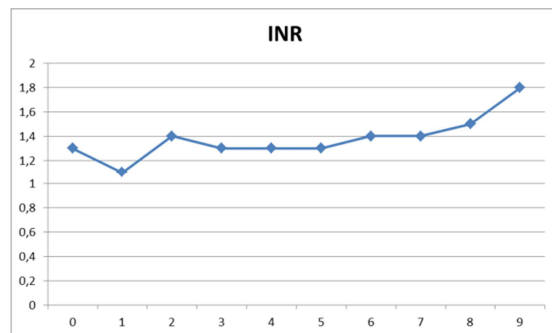
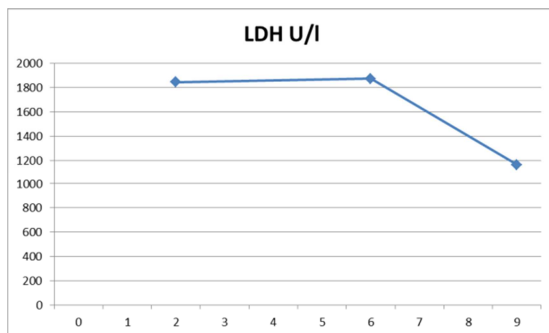
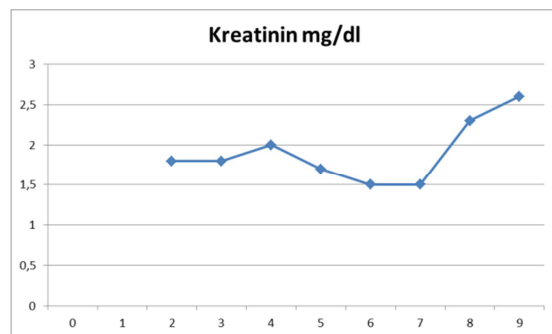
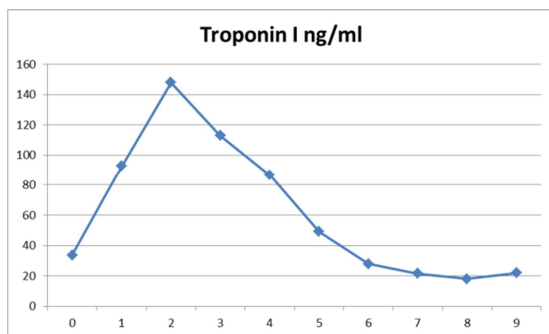
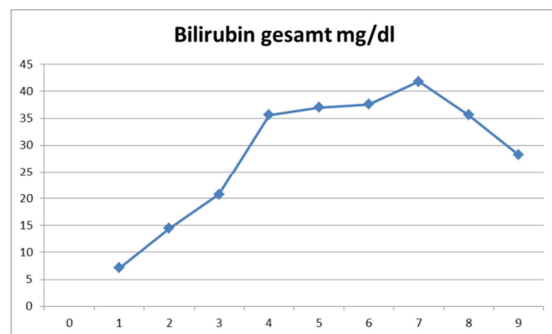
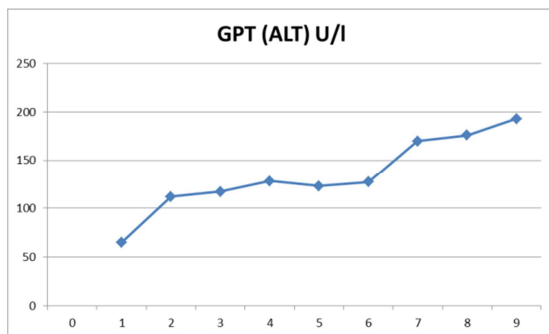
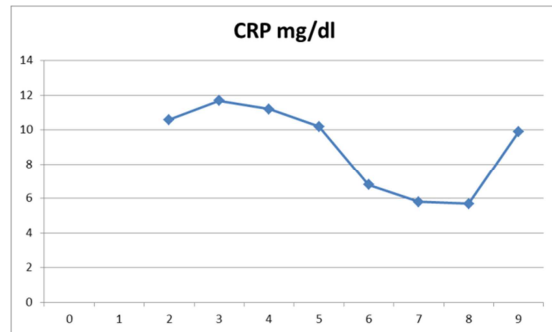
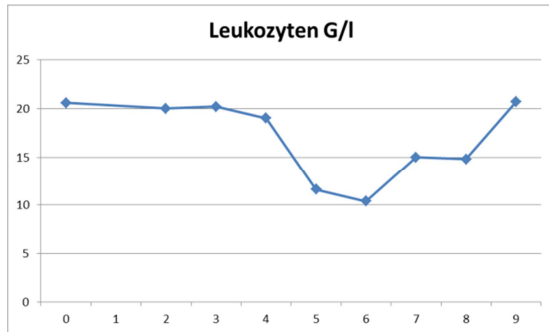
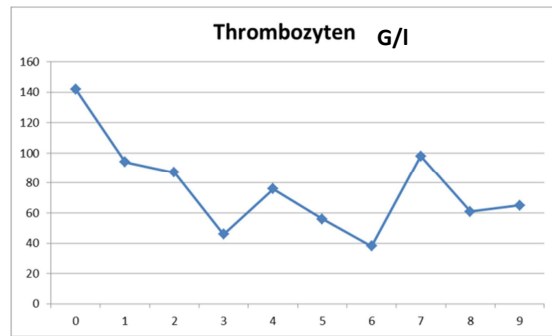
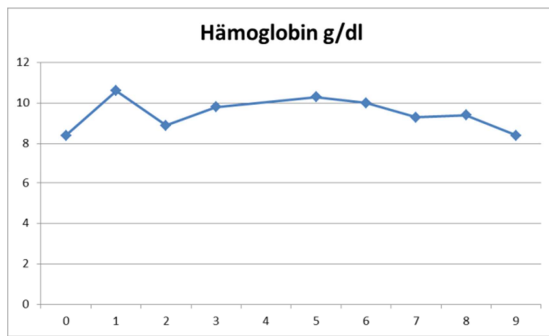
**Tabelle 18: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 4)**

Oxygenator	Membranoxygenator
Bypasszeit	82 min
Niedrigste Rektaltemperatur	32 °C
Gesamte OP-Dauer	377 min
Geschwindigkeitsstufe des Jarvik-2000	Stufe IV (LVAD), Stufe III (RVAD)

#### **6.1.4.3 Postoperativer Verlauf**

Herr B. kam analgosediert, intubiert und beatmet auf die Intensivstation. Zur Kreislaufstabilisierung mussten Inotropika und Katecholamine verabreicht werden (Adrenalin 0,8 mg/h, Noradrenalin 0,8 mg/h, Vasopressin 2 IE/h, Milrinon 1,0 mg/h). Aufgrund eines Hämatoms, das den outflow-conduit des LVAD komprimierte, musste am Folgetag eine Rethorakotomie erfolgen. Im Verlauf bestand weiterhin ein Low-Output-Syndrom mit Kreislaufinstabilitäten. Bei rückläufigen Myokardmarkern ergab sich kein Hinweis auf Myokardischämie. Eine Extubation war erst am siebten postoperativen Tag möglich. Herr B. war zwar schläfrig, aber eine Kontaktaufnahme war möglich und Hinweise für ein fokal-neurologisches Defizit bestanden nicht. Am achten postoperativen Tag zeigte sich der Patient deutlich vigilanzgemindert und es kam zu einer Verschlechterung seines Zustandes mit steigenden Leberenzymen und erneuter Katecholaminpflichtigkeit. Bei progredientem Multiorganversagen trotz maximaler Intensivversorgung wurde nach Evaluation der klinischen Situation und in Absprache mit der Familie eine rein palliative Therapie weitergeführt, unter der der Patient am Folgetag verstarb.

#### 6.1.4.4 Laborparameter



## 6.1.5 Patientenübersicht

**Tabelle 19: Kurzübersicht der Patientenkenzzahlen**

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Geschlecht/Alter	Männlich / 67	Männlich / 56	Männlich / 73	Männlich / 65
Hauptdiagnosen	NYHA III Dilatative Kardiomyopathie Pulmonaler Hypertonus 3-Gefäß-KHK Chronisches VHF pAVK Typ IIb Diabetes mellitus Typ II Terminale Niereninsuffizienz Präoperative Reanimation MI Grad II TI Grad II	NYHA IV Dilatative Kardiomyopathie 3-Gefäß-KHK Fixierter pulmonaler HT Diabetes mellitus Typ II Chronische Niereninsuffizienz Grad II Akute kardiale Dekompensation seit 12/2010 TI Grad III	NYHA IV Dilatative Kardiomyopathie Paroxysmales VHF Pulmonaler Hypertonus Ventrikuläre Tachykardie Niereninsuffizienz Grad III Diabetes mellitus Typ II Pulmonaler Hypertonus MI Grad II TI Grad III	NYHA IV Dilatative Kardiomyopathie Peristierendes VHF Ventrikuläre Tachykardie Chronische Niereninsuffizienz Grad III Chronische Stauungsleber MI Grad II TI Grad III
Frühere Eingriffe	PTCA 1998 und 1999	Mechanischer Aortenklappenersatz, ICD-Implantation (2002)	Biventrikulärer ICD (2005) mit mehrfachen Kardioversionen	CRT-ICD-Implantation (2011) mit mehrfachen Kardioversionen
LVEF (%) / RVEF (%)	27 / 20	22 / 25	25 / 8	17 / <25
Operationszeiten				
Gesamtdauer:	546 min	696 min	407 min	377 min
Bypasszeit:	125 min	189 min	87 min	82 min
Assist-Device Unterstützung	3 Tage	21 Monate	50 Tage	9 Tage
Umdrehungs-stufe links/rechts	IV / III	IV / IV	IV / III	IV / III
Thrombembolie; Apoplex und neurologisches Defizit; Infektionen (%)	0	0	0	0

## 7 Diskussion

Der aktuelle Goldstandard der terminalen Herzinsuffizienztherapie ist die Herztransplantation. Dies führt zu einem Dilemma in der optimalen Patientenversorgung, denn auf der einen Seite stehen rückläufige Spenderherzzahlen, was unter anderem auch dem Vertrauensverlust der Bevölkerung nach mehreren Organspendeskandalen geschuldet ist. Andererseits führt auch die demographische Entwicklung in Deutschland durch eine zunehmend überalterte Gesellschaft zu untolerierbar langen Wartezeiten auf der Transplantationsliste. Dank einigen Errungenschaften der modernen Medizin wie automatische Defibrillatoren (AEDs) in vielen öffentlichen Bereichen, einer schnellen Patientenversorgung und der Verbreitung von Herzkatheterlaboren mit der Möglichkeit zur Stentimplantation, wächst zusätzlich die Zahl der Patienten, die einen Myokardinfarkt zwar überleben, im weiteren Verlauf allerdings eine Herzinsuffizienz erwerben. Wieder ist die moderne Medizin gefragt, innovative Lösungsvorschläge für diese Problematik zu entwickeln.

Bereits vor Jahrzehnten begann deswegen die Entwicklung von Kunstherzen mit dem Ziel, das menschliche Herz nachzubilden und bei Bedarf zu ersetzen. Daraus entstand das Forschungsgebiet der Herzunterstützungssysteme, die nun nicht mehr den Ansatz verfolgen, das menschliche Herz zu ersetzen, sondern es in seiner Funktion zu unterstützen. Diese ventricular assist devices (VADs) haben in den letzten 15 Jahren einen starken Entwicklungsschub erhalten und konnten durch technische Fortschritte immer kleiner, leichter, bedienungsfreundlicher, zuverlässiger und langlebiger werden, was zu einer zunehmenden Patientenakzeptanz und weiteren Einsatzmöglichkeiten führt. In den linken Ventrikel implantiert, zeigen diese Systeme vor allem als bridge-to-transplantation schon seit Jahren gute Ergebnisse und Symptommilderung, neuerdings auch als destination-therapy [81, 98, 111]. Bis zum Jahre 2011 wurden weltweit insgesamt 459 Jarvik-2000 LVAD Systeme implantiert, mit einer kumulierten Unterstützungszeit von 309 Jahren, wobei kaum mechanische Komplikationen auftraten. Die längste Überlebensdauer betrug 7,5 Jahre, was unter Berücksichtigung des hohen Alters und der Multimorbidität als relativ hoch zu bewerten ist [76].

Oft besteht jedoch nicht nur eine Insuffizienz des linken Herzens, sondern konsekutiv durch ein Rückwärtsversagen und Volumenbelastung der rechten Herzkammer ein biventrikuläres Herzversagen, sodass letztendlich 30%-50% der Patienten mit terminalem Herzversagen zusätzlich zum LVAD auch ein RVAD benötigen würden [54, 56, 80, 112]. Für diese Patienten gab es bis vor kurzem keine Therapiemöglichkeiten außer einer Herztransplantation, einer palliativen Therapiestrategie oder einer patientenunfreundlichen extrakorporalen Kreislaufunterstützung [56].

Um auch diesen Patienten ein Leben mit akzeptabler Qualität zu ermöglichen, implantierten wir bei insgesamt vier stark multimorbiden Patienten (n=4), ein aus zwei Jarvik-2000 Pumpen bestehendes, biventrikuläres Herzunterstützungssystem. Im Gegensatz zur, am Klinikum Großhadern bereits relativ oft durchgeführten und bekannten Implantationstechnik eines reinen LVAD mittels posterolateraler Thorakotomie, betraten wir mit unserer biventrikulären Implantationstechnik Neuland und entwickelten die „modified Munich technique“ als neue Implantationstechnik in Kombination mit einer medianen Sternotomie und zwei retroaurikulären Anschlusssockeln, angelehnt an die LVAD Implantationstechnik von Siegenthaler [104]. Bis dato gibt es noch keine speziell für den rechten Ventrikel entwickelten RVAD Pumpen, sodass für den rechten Ventrikel leicht modifizierte LVADs genutzt werden müssen [103]. Während Pitsis et al. zwei BVAD Systeme mittels links-posterolateraler Thorakotomie und Aorta descendens Anastomose implantierte, entschieden wir uns für eine mediane Sternotomie mit dem Ziel, einen besseren Zugang zur Aorta ascendens zu bekommen und gleichzeitig weitere herzchirurgische Interventionen vornehmen zu können (Bypass Operation: n=1; Klappenersatz: n=1) [103].

Alle unsere Patienten waren aufgrund von Kontraindikationen wie Diabetes Mellitus Typ II, Niereninsuffizienz oder Alter nicht für eine Herztransplantation qualifiziert. Leider gibt es derzeit noch keine empirischen Studien, die zeigen, welche Kriterien erfüllt sein müssen und bei welcher EF-Einschränkung Patienten statt einem reinen LVAD ein BVAD erhalten sollten. Die aktuellen Vorgaben werden momentan noch kontrovers diskutiert und somit besteht noch weiterer Forschungsbedarf. Unsere Einschlusskriterien für ein BVAD waren

eine starke rechtsventrikuläre Funktionsstörung mit einer  $EF < 30\%$  und eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit Grad II oder höher. Außerdem bestand bei den meisten Patienten ( $n=3$ ) ein pulmonaler Hypertonus, der eine eigenständige Erholung des rechten Ventrikels aufgrund der dauerhaften Druckbelastung unwahrscheinlich erscheinen ließ.

Als Implantationsmethode wählten wir aus o.g. Gründen die mediane Sternotomie. Zunächst wurden die zwei Verbindungssockel retroaurikulär befestigt und die Anschlusskabel in den Thoraxraum hinabgeführt. Nach eventuellen zusätzlichen herzchirurgischen Eingriffen konnten beide Pumpen implantiert werden. Insgesamt traten keine perioperativen Komplikationen auf, die Patienten blieben hämodynamisch stabil und man konnte zeigen, dass die modifizierte Operationsmethode gut funktioniert und mit einer angemessenen Operationsdauer einhergeht (Mittlere Operationszeit:  $507\text{min} \pm 73\text{min}$ ). Probleme bei der Thoraxeröffnung via medianer Sternotomie traten aufgrund von Verwachsungen bei den Patienten auf, die bereits in ihrer Vorgeschichte frühere Eingriffe mit Sternotomie hinter sich hatten. Da die Mehrzahl der BVAD Patienten bereits eine langjährige Herzproblematik aufweisen und oft schon herzchirurgische Eingriffe hinter sich haben handelt es somit häufig um Re-Operationen. Bei diesen Patienten steht zur Diskussion, sofern keine weiteren herzchirurgischen Eingriffe nötig sind, ob es nicht doch von Vorteil sei, eine BVAD Implantation über eine links-posterolaterale Thorakotomie durchzuführen, wie sie bereits von Pitsis et al. beschrieben wurde [103]. Damit ließe sich das perioperative Risiko, das bei Re-Re-Operationen aufgrund starker Verwachsungen und Blutungen erhöht sein kann, senken. Eventuell führt dies wegen kleinerer und weniger prominenter Operationsnarben auch zu einer besseren Akzeptanz durch die Patienten.

Postoperativ kam es bei den Patienten eins und vier frühzeitig zu Komplikationen. Patient eins entwickelte postoperativ ein fulminantes Leberversagen, wohl primär bedingt durch eine Leberschädigung während der präoperativen Reanimation, das trotz Modifizierung der RVAD-Einstellungen nicht aufgehalten werden konnte und letztendlich in ein Multiorganversagen mit Sepsis und exitus letalis führte. Patient vier zeigte in der ersten Woche eine Zustandsverbesserung und eine Kontaktaufnahme war möglich, im Verlauf

konnte allerdings bei zunehmendem Multiorganversagen mit Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) keine hämodynamische Stabilität erreicht werden. Anders stellte sich die Situation bei den Patienten zwei und drei dar. Patient drei zeigte postoperativ eine rapide Zustandsverbesserung, konnte am ersten postoperativen Tag extubiert werden und saß am dritten Tag bereits im Stuhl neben dem Bett, wobei eine Kontaktaufnahme problemlos erfolgen konnte und keine neurologischen Defizite auffällig waren. In der Folge zwangen nicht-kardiale Probleme zu erneuten Operationen und Intubationen, wobei vor allem gastrointestinale Blutabgänge, ein bekanntes Problem bei LVAD Unterstützung, auftraten [58, 113]. Bei der durchgeführten Koloskopie kam es wohl zur Darmperforation, welche erst post mortem durch eine Autopsie sicher bestätigt werden konnte. Patient zwei zeigte einen weitgehend komplikationslosen postoperativen Verlauf und konnte nach gut zwei Wochen mit einer, im präoperativen Vergleich um 48% gesteigerte, rechtsventrikuläre EF von 37% in eine Rehabilitationsklinik entlassen werden.

Diese deutliche und schnelle Verbesserung ist vermutlich auch teilweise auf den neu verwendeten „blue controller“ zurückzuführen, der keinen ILS (Intermittent Low Speed) Modus besitzt. Im Vergleich zum linken Ventrikel besitzt der Rechte deutlich weniger Muskelmasse und eine dünnere Wand. Dadurch kann dieser die zusätzliche Volumenbelastung während der ILS-Phasen und den somit reduzierten Pumpendurchfluss nur schlecht tolerieren und es kommt zur Schädigung durch Volumenbelastung. Allerdings muss man bei dessen Nutzung berücksichtigen, dass dadurch der Spüleffekt des ILS und die damit einhergehende mögliche Reduktion der Thrombusbildung entfällt, wie er bei der Aortenklappe gezeigt werden konnte [89]. Bei unseren Patienten stellten wir jedoch keine Erhöhte Thrombusbildung fest.

Während des Rehabilitationsaufenthaltes kam es aufgrund einer Pumpendislokation des RVAD zu einem Festsaugen am Herzseptum und konsekutiver Thrombosierung mit Ausfall der Pumpe. Interessanterweise lebte der Patient weiterhin mit LVAD-destination-therapy, während rückblickend rechtsventrikulär eine Art bridge-to-recovery Therapie durchgeführt wurde. Ein Jahr später betrug die gemessene RV-EF ca. 50%, was eindrucksvoll zeigt, dass selbst eine kurzzeitige Ventrikelentlastung bereits zu einer dauerhaften



und erheblichen Verbesserung der EF führen kann und somit als bridge-to-recovery einen eindeutigen therapeutischen Erfolg darstellt.

Festzuhalten bleibt, dass das Versterben der Patienten auf primär extrakardialen Ursachen wie Leberversagen und Kolonperforation beruht, aber wohl nicht auf technischen Problemen, wie Operationsverfahren oder Pumpendefekten. Hauptursächlich dafür sind die zahlreichen Komorbiditäten, die bedingt sind durch ein progressives Multiorganversagen aufgrund der lange bestehenden Herzdekompensation. Das frühzeitige Versterben der meisten Patienten kann auch damit begründet werden, dass, anders als beim reinen LVAD, das schon seit Jahren gute Langzeitergebnisse zeigt, sich BVAD Patienten bei Indikationsstellung in einem stärker reduzierten Allgemeinzustand befinden, was sich in schlechteren Überlebenszeiten und vermehrten Komplikationen niederschlägt [114]. So zeigte ein Vergleich der Überlebensraten zwischen reinem LVAD und BVAD eine Diskrepanz von 16% (LVAD=74%; BVAD=58%) und unterstützt somit diese Hypothese [115]. Hinzu kommt auch, dass durch zwei Pumpen das Risiko einer verstärkten Hämolyse, einer Thrombenbildung und auch von Infektionen, v.a. an den Kabelaustrittsstellen, steigt [115]. Daraus resultiert, dass in Zukunft versucht werden sollte, eine biventrikuläre Implantation nicht als ultima ratio zu sehen, sondern schon frühzeitig bei geeigneten Patienten als destination oder bridge-to-transplant Therapie anzustreben ist, bevor die Herzinsuffizienz mit ihren systemischen Auswirkungen bereits zu irreversiblen Endorganschäden und Multimorbiditäten geführt hat. Nur so kann herausgefunden werden, ob noch relativ mobile Patienten von einer frühzeitigen BVAD Unterstützung profitieren können und damit ein längeres Überleben aufweisen. Fraglich bleibt, ob die Patienten, zu diesem früheren Zeitpunkt bereits einen derart invasiven Eingriff akzeptieren würden.

Zum teilweise frühen Versterben von BVAD-, im Vergleich zu LVAD Patienten trägt auch der Umstand bei, dass ein Doppelpumpensystem bedeutend schwieriger einzustellen und im Blutdurchfluss abzustimmen ist. Der linke Ventrikel ist mit seiner größeren Muskelmasse deutlich weniger anfällig für geringe Volumen- und Druckschwankungen, die durch eine inkongruente BVAD Abstimmung zustande kommen können. Anders als im systemischen

Blutkreislauf, herrschen im Lungenkreislauf jedoch niedrige Druckverhältnisse, sodass bereits kleine Abweichungen in der Förderleistung der Pumpe zu einem Lungenödem und RV-Kollaps bei zu hoher Förderleistung bzw. zum venösen Rückstau bei zu geringer Förderleistung führen können [116, 117]. Ein schrittweises Herantasten an die richtigen FlowMaker-Einstellungen ist bereits intraoperativ notwendig, wobei die RVAD Einstellungen bei der Mehrzahl der Patienten initial eine Stufe unterhalb (meist Stufe III) des LVAD Gerätes lag und bei den vorgestellten Patienten gut funktionierte. Nur in Fällen von hohem fixierten pulmonalen Hypertonus, wie bei Patient 2, kann man versuchen, beide Pumpen auf derselben Stufe arbeiten zu lassen, um eine verbesserte und ausreichende Lungenperfusion zu erreichen. Erschwerend kommt hinzu, dass die Herzmotilität und somit auch die Auswurfleistung ein sich ständig wandelndes und sich anpassendes Gesamtsystem darstellen, welches durch wechselnde Einflussgrößen wie Vor- und Nachlast (Frank-Starling-Mechanismus) permanenten Flussunterschieden unterliegt.

Ein Problem des Jarvik-2000 ist, dass es keine implementierten Drucksensoren besitzt, sodass zu keinem Zeitpunkt der reale Durchfluss in Abhängigkeit von den Ventrikeldrücken bzw. der Blutdrücke bestimmt werden konnte, wie es z.B. beim BerlinHeart EXCOR der Fall ist. Zusätzlich ist es aufgrund des laufenden RVAD nur erschwert möglich, z.B. mittels eines Swan-Ganz-Katheters den pulmonalarteriellen Druck zu messen, da dieser von der Pumpe angesaugt würde. Für die Zukunft ist es deshalb unabdingbar, geeignete Drucksensoren in Atrium und Ventrikel in Verbindung mit einer ausgefeilten Programmautomatik anzubieten, um eine automatische Adaptation der Umdrehungszahlen der Pumpen und somit der Blutflüsse in Echtzeit an die Bedürfnisse des Patienten anpassen zu können, wenn dieser z.B. sportlich aktiv ist [118]. Eine mögliche Lösung für dieses Problem wäre eine Zusammenarbeit mit DSI<sup>®</sup> (Data Sciences International), die sich auf die Herstellung von möglichst kleinen, implantierbaren Druckmesssystemen spezialisiert hat. Diese Systeme übertragen die gewonnenen Daten per Funk an einen Computer, um dort ausgewertet zu werden, sind bis jetzt aber nur für Tierversuche im Labor und noch nicht für die menschliche Implantation zugelassen [119]. Ein solches

System müsste an die klinische Situation angepasst und mit einer externen Steuermöglichkeit ausgestattet werden.

Eine gemeinsame Steuersoftware mit separater Ansteuerung beider Pumpen würde zusätzlich auch der Patientenfreundlichkeit dienen, da beide Systeme in einen FlowMaker integriert werden könnten, wobei die RVAD-Steuerung ohne ILS und mit geringeren Umdrehungszahlen arbeiten sollte. Ein erster Schritt in Richtung Benutzerfreundlichkeit konnte bereits durch eine Versorgung beider Pumpen mit nur einer Batterie mittels Cross-link-Kabel erzielt werden.

Aktuell gibt es zwei weitere Systeme auf dem Markt, über die bereits Langzeiterfahrungen als LVAD vorliegen und die als mögliche BVAD Alternative in Betracht kommen, ebenfalls erfolgsversprechend erscheinen und auch schon klinisch eingesetzt werden. Das BerlinHeart EXCOR zeigt v.a. aufgrund seines großen Auswurfvolumens gute Ergebnisse als bridge-to-transplantation (BTT) und kann mit seinem breiten Portfolio von unterschiedlichen Pumpengrößen und Kanülen leichter an anatomische Gegebenheiten des Patienten angepasst werden [63]. Außerdem können Treibdrücke, Pumpenfrequenz und Betriebsmodus ausgelesen und an die körperlichen Bedürfnisse adaptiert werden. Durch seine parakorporale Lage können die Pumpen notfalls leicht ausgetauscht werden, allerdings resultieren aus dieser Funktionsweise auch Probleme: Bei langfristigem Einsatz führt die extrakorporale Lage der sehr großen Pumpen zu starken Akzeptanzproblemen bei den Patienten (siehe Abbildung 17, Seite 25). Durch die langen und dicken Zu- und Abflussschläuche kommt es leicht zu einer erhöhten Infektionsrate und gehäuft zur Thrombosierung der Pumpen oder Ruptur der Membran, sodass die Geräte gewechselt werden müssen [64].

Auch das HeartWare System zeigt mit Überlebensraten von 79% nach 2-Jahren als LVAD, dass es als langfristige Lösung erfolgreich ist [53]. Deshalb wird es auch als BVAD zunehmend eingesetzt und zeigt mit 30-Tages-Überlebenszeiten von 82% gute Ergebnisse [56, 57]. Ebenso wie das Jarvik-2000 liegt es intrakorporal, ist jedoch etwas größer und besitzt eine höhere Auswurfleistung. Da auch hier noch keine explizit auf den rechten Ventrikel zugeschnittenen RVADs hergestellt werden, verwendet man ein modifiziertes

LVAD, wobei der Durchmesser des Ausflussschlauches mechanisch durch eine Naht von 10 mm auf 5 mm reduziert werden muss, um ein Lungenödem durch einen zu hohen Durchfluss zu vermeiden. Dies ist notwendig, da der mittlere arterielle Druck im Lungenkreislauf deutlich niedriger liegt als im Systemkreislauf und es somit bei gleicher Förderleistung durch Zunahme des Durchflusses zum Lungenödem kommen würde. Durch eine Reduktion des Durchmessers wird nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille der Widerstand erhöht. Es ist nicht möglich, einfach die Umdrehungsgeschwindigkeit zu senken, da es bei Umdrehungszahlen unterhalb des zugelassenen Bereichs zu einer Rotorinstabilität mit folgender Thrombosierung der Pumpe kommen kann [54–56]. Da die HeartWare Einflussskanüle mit 36 mm relativ lange ist und selbst bei einem dilatierten rechten Ventrikel weit in diesen hineinreicht, ist die Gefahr groß, dass sich die Pumpe an der Herzwand festsaugt [120]. Um dieses Risiko zu verringern, wurde eine Implantationsmethode publiziert, in der zwei zusätzliche 5 mm dicke Aufnähringe zwischen Herz und Pumpe befestigt wurden, um so einen größeren Abstand der Pumpe zum Herzen und eine künstlich verkürzte Einflussskanüle zu erhalten [120]. Probleme, die das HeartWare bereits als LVAD System zeigt, sind gastrointestinale (13%) und sonstige Blutungen, die eine wiederholte Operation in 15% der Fälle nötig machten und vor allem die hohe Zahl an Kabelinfektionen aufgrund des abdominalen Kabelaustrittes (17% in einem Jahr), wobei sich diese Problematik bei einem BVAD und den damit verbundenen doppelten Kabelaustritten wohl verschärft [51]. Auch bei diesem System sind aktuell noch zwei separate Controller notwendig, sowie zwei Batterien, die den Tragekomfort für den Patienten verringern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vorzüge des Jarvik-2000 Systems vor allem in der geringen Pumpengröße und der retroaurikulären Kabelversorgung liegen, die aufgrund der dort exzellenten Durchblutung zu weniger infektionsbedingten Entzündungen der Kabel führen und für den Patienten angenehmer zu bedienen sind als abdominale Austrittsstellen. Dass die implantierten mechanischen Komponenten auch eine dauerhafte Nutzung ohne Ausfall bewältigen, konnte durch Siegenthaler et al., aber auch durch

Patienten mit einer Überlebenszeit von 7,5 Jahren gezeigt werden, was die überhaupt längste Überlebenszeit mit einem VAD darstellt [85, 99].

Alle in dieser Arbeit aufgeführten Patienten waren initial als BVAD Patienten gedacht oder es stellte sich intraoperativ heraus, dass eine BVAD Implantation nötig ist. Prinzipiell sind jedoch verschiedene Szenarien und Konzepte denkbar, die durchaus Einfluss auf die Letalität haben (siehe Abbildung 86, Seite 99):

Besteht bei einem Patienten eine hohe hämodynamische Instabilität bei bereits manifestem Multiorganversagen, ist es möglich, diesen Zustand durch Therapie mit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) zunächst zu stabilisieren. Sollte ein permanentes Herzversagen absehbar sein, eignet sich diese Methode allerdings aufgrund einer hohen Mortalität bei längerer Nutzung nicht gut als bridge-to-transplant Therapie [121]. Diese Patienten können anschließend von einer LVAD oder BVAD bridge-to-transplant Strategie profitieren, wobei eine Studie zeigte, dass es bei einem Linksherzversagen keinen signifikanten Unterschied gibt zwischen einer initialen LVAD Therapie und einer anfänglichen ECMO Therapie mit anschließender LVAD Implantation [121]. Besteht eine biventrikuläre Herzinsuffizienz, oder möchte man nicht das Risiko eingehen, dass, wie in bis zu 30% der Fälle möglich, nach LVAD Implantation ein rechtsventrikuläres Versagen auftritt [112], so gibt es nach ECMO-Einsatz zwei Möglichkeiten: Eine sofortige Implantation eines BVAD Systems oder aber eine parallele Therapie mittels ECMO und LVAD. Bei letzterer Variante erhofft man sich durch den temporären ECMO Einsatz eine Erholung des rechten Ventrikels (bridge-to-recovery) und die Patienten nutzen das LVAD als destination-therapy. Sollte es zu keiner ausreichenden rechtsventrikulären Erholung kommen, ist eine konsekutive BVAD Therapie durch ein zusätzliches RVAD in einer erneuten Operation möglich.

Sollte kein temporärer ECMO Einsatz nötig sein, bestehen weitere therapeutische Möglichkeiten. Hier muss man unterscheiden zwischen einer initialen LVAD Therapie und einer sofortigen BVAD Implantation. Wenn bei einem Patienten anfänglich oder nach intraoperativer Abwägung nicht direkt absehbar sein sollte, ob ein BVAD von therapeutischem Nutzen ist, kann zunächst eine LVAD Implantation durchgeführt werden. Im klinischen Verlauf

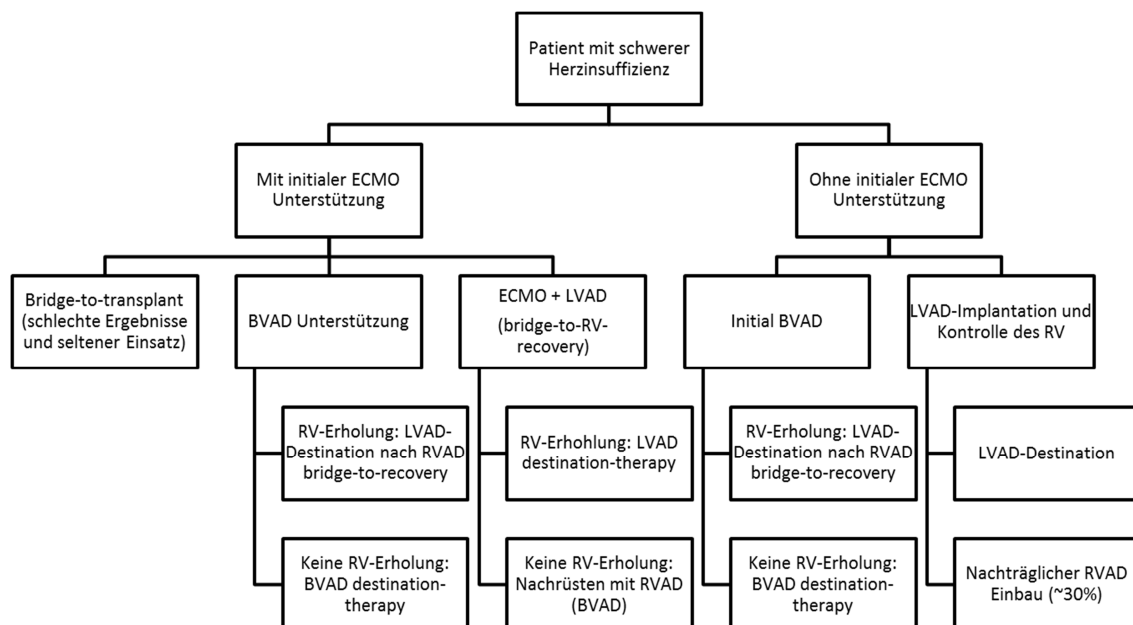
wird der Patient beobachtet und kann entweder als LVAD destination-therapy Patient geführt werden oder, bei einer Verschlechterung der Gesamtsituation, in der Folge ein zusätzliches RVAD bekommen und somit zum BVAD Patienten werden. Diese Methode hat die Vorteile, dass durch die anfängliche LVAD Implantation neben einer Reduktion der nicht unerheblichen Kosten einer zweiten Pumpe, sowohl das perioperative Risiko durch eine verminderte Operationsdauer und eines weniger invasiven Eingriffes gesenkt wird, als auch das postoperative Risiko durch Minimierung der Wahrscheinlichkeit von Thrombosen, Blutungen, Infektionen und Hämolyse. Nachteile bestehen darin, dass bis zu 30% der Patienten nach LVAD Implantation ein schnelles rechtsventrikuläres Versagen erleiden, welches mit einer oft sehr hohen, nach manchen Studien bis zu 90%-iger, Mortalität einhergehen kann [112, 122]. Risikofaktoren für die Entwicklung eines rechtsventrikulären Versagens nach einer LVAD Implantation können ein weibliches Geschlecht und eine nicht-ischämische Herzinsuffizienz sein [122, 123].

Entscheidet man sich für eine sofortige BVAD Therapie, ergeben sich zwei mögliche Szenarien für die weitere Patientenbehandlung: Wenn es zu keiner deutlichen Besserung der RV- oder LV-Funktion kommt, verbleiben die Patienten in BVAD destination-therapy mit den o.g. Nachteilen eines BVADs. Allerdings kann es auch zur Erholung des rechten Ventrikels kommen und man spricht von einer RVAD-bridge-to-recovery und LVAD-destination-therapy, wie auch bei Patient 2. In diesem Fall kann man sich nach eingehender klinischer und apparativer Kontrolle dazu entschließen, das RVAD abzuschalten, welches in der Folge thrombosiert und intrakardial verbleiben kann. Da es bei Patient 2 nach partieller RV-Erholung zum automatischen Pumpenstopp und Thrombosierung kam, untermauert dies unsere Hypothese, dass es bei ausreichender RV-Erholung und Erhöhung der RV-EF mit einer gesteigerten RV Auswurfleistung durch einen verminderten Fluss bzw. Stase in der Pumpe zum automatischen Pumpenstopp kommen kann.

Wie bei Patient 2 gezeigt wurde, kann ein RVAD Pumpenstopp nach einer BVAD Implantation bereits einige Wochen später einen enormen positiven Effekt auf den rechten Ventrikel haben. Durch Remodeling und Verringerung des Durchmessers kam es zur Erhöhung der RV-EF (Erhöhung um +48% auf

37%) was eindeutig als therapeutischer Erfolg zu werten ist. Es ist wichtig, zu erwähnen, dass dieser Pumpenstopp ohne folgende Explantation möglich war, was bis dato noch nicht durchgeführt worden war, wir jedoch als mögliche Option bei RVAD Unterstützung aufzeigen konnten. Interessant und als ein positives Zeichen der RV Erholung zu erachten ist auch, dass die RV-EF in der Zeit nach dem Pumpenstopp kontinuierlich bis auf ~50% ansteigen konnte, was zu der Hypothese führt, dass eine weitere Verbesserung der kardialen Pumpfunktion nach initialer VAD Therapie möglich ist und vielleicht gerade auch auf den intrakardialen RVAD Verbleib zurückzuführen ist, da dieser das Volumen des dilatierten rechten Ventrikels verringert.

In Zusammenschau der Patientenresultate und der verschiedenen Therapiekonzepte, ist diese Methode mit temporärem RV-bridge-to-recovery und LVAD-destination die momentan zu favorisierende. Auch einige andere Arbeitsgruppen konnten bestätigen, dass diese Strategie, vor allem im Vergleich zum permanenten BVAD oder TAH, ermutigende Ergebnisse zeigt [124–126].



**Abbildung 86: Entscheidungsoptionen bei VAD Einsatz**

Der Hauptkritikpunkt dieser Arbeit resultiert aus der geringen Fallzahl an Patienten. Leider war es aufgrund von zeitlichen sowie finanziellen Limitationen und der speziellen Indikationsstellung nur sehr schwer möglich, geeignete Patienten einzuschließen. Auch die geringe Überlebenszeit einiger Patienten, wenn auch nicht aufgrund von Fehlern der Jarvik-2000 Systeme, jedoch bei hohen Kosten, trug dazu bei. Obwohl keine statistisch relevanten Ergebnisse produziert werden konnten, besteht der Erfolg darin, dass gezeigt und beschrieben werden konnte, wie eine mechanische Unterstützung beider Herzkammern mit zwei Jarvik-2000 Systemen prinzipiell möglich und durchführbar ist. Es steht außer Frage, dass in Zukunft neben Fallbeschreibungen auch weitere Studien mit einer größeren Fallzahl geplant werden müssen, um weitere aussagekräftige Daten zu gewinnen.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Entwicklung von VADs in den vergangenen Jahren deutliche Fortschritte machte und VADs nun häufiger auch bei biventrikulärem Herzversagen eingesetzt werden können. Es zeigte sich eine akzeptable Mortalität und Überlebensrate v.a. beim bridge-to-transplant Verfahren und Patienten konnten im Verlauf auch ambulant weiterversorgt werden [127]. Aufgrund der sinkenden Spenderherzzahlen wird in Zukunft allerdings die destination-therapy mittels BVAD oder RV-bridge-to-recovery mit permanentem LVAD immer mehr an Bedeutung gewinnen. Wir konnten zeigen, dass dieses Konzept mit dem Jarvik-2000 System durchführbar ist, eine akzeptable Lebensqualität bietet und der Patient ambulant angebunden versorgt werden kann. Somit sind wir der Meinung, dass dieses Konzept in der Zukunft als mögliche Alternative zur Herztransplantation dienen kann. Nichtsdestotrotz bleibt der Einsatz eines VAD mit einem erhöhten Risiko für Blutungen, Infektionen mit folgender Sepsis und einer hohen Mortalität verbunden [128]. Diese Komplikationen mit Todesfolge, die oft auf der Multimorbidität der Patienten beruhen, könnten eventuell durch einen früheren Einsatz und einer exakten Indikationsstellung mit Identifikation der Risikofaktoren für ein RV Versagen, in Zukunft gesenkt werden und das BVAD als Therapieoption attraktiver machen [129, 130].



## 8 Zusammenfassung

Chronische Herzinsuffizienz stellt einen der häufigsten Gründe für Hospitalisierungen dar und verursacht allein in Deutschland jährliche Kosten im Bereich von drei Milliarden Euro. Aufgrund des demographischen Wandels ist zu erwarten, dass sich sowohl die Zahl der erkrankten Personen, als auch die Kosten in den folgenden Jahren deutlich erhöhen. Hauptursache für die insuffiziente Pumpleistung sind langjährige arterielle Hypertonie, KHK und eine dilatative Kardiomyopathie. Vor allem in den Stadien NYHA III und IV ist die Letalität trotz moderner Therapieverfahren hoch, bei einer durchschnittlichen 5-Jahres Überlebensrate von lediglich 30-40%. Als wirksame chirurgische Therapie und momentaner Goldstandard wird bei internistisch austherapierten Patienten immer noch die Herztransplantation als ultima ratio angesehen.

Die Diskrepanz zwischen nachlassender Bereitschaft zur Organspende – bedingt durch einen Vertrauensverlust der Bevölkerung in die Transplantationsmedizin nach mehreren Skandalen – und steigendem Bedarf nach Spenderherzen führt zu nicht tolerierbar langen Wartezeiten und zu einer Abnahme der Transplantationszahlen auf die niedrigsten Werte seit Jahren. Auf der Suche nach Alternativen wurde daher an einigen Zentren die Entwicklung verschiedener Methoden der mechanischen Herz-Kreislaufunterstützung forciert, zu denen auch ventrikuläre Herzunterstützungssysteme (VADs) zählen. Auch wenn Antriebstechnik, Lage, Stromversorgung etc. variieren können, so ist doch all diesen Pumpensystemen gemeinsam, dass sie die Auswurfleistung steigern und somit zu einer besseren Versorgung des Organismus beitragen. Schon seit einigen Jahren werden diese Systeme erfolgreich zur Unterstützung des linken Herzventrikels eingesetzt. Da es sich bei der Herzinsuffizienz jedoch oft um ein biventrikuläres Pumpversagen handelt, wurden in neuerer Zeit zunehmend auch Versuche mit Zweikammerunterstützungssystemen durchgeführt, sogenannten BVADs.

Diese Dissertation befasst sich mit der prinzipiellen Machbarkeit der Implantation zweier Jarvik-2000 Systeme mittels medianer Sternotomie als biventrikulärer Therapielösung, die deutschlandweit erstmalig am Klinikum Großhadern durchgeführt wurde. Außerdem soll die Arbeit als Leitfaden zur

Nutzung des Jarvik-2000 als BVAD dienen und dessen Implantation, Einsatzmöglichkeiten, Therapiestrategien, Einstellungen sowie Ergebnisse beschreiben. Außerdem werden alternative aktuelle VADs mit ihm verglichen.

Das Kernstück des Jarvik-2000 ist eine nur 90 g schwere und 25 cm<sup>3</sup> umfassende Axialpumpe, die direkt in die Herzspitze implantiert wird. Der elektromagnetisch angetriebene Rotor ist das einzige sich bewegende Element, wodurch die Pumpe wartungsarm, langlebig und kaum fehleranfällig ist. Ein sogenannter outflow-conduit dient als Verbindungsstück zwischen der Pumpe und der Aorta bzw. des Truncus pulmonalis. Ein Kabel zur Stromversorgung und Steuerung kann entweder abdominal ausgeführt werden oder aber, wie bei den hier vorgestellten Patienten, über einen retroaurikulären Stecker und Sockel, wodurch Kabelinfektionen vermieden werden. Von diesem Sockel verläuft ein Kabel zur Batterie und Steuerungseinheit (Flowmaker), für die zwei unterschiedliche Modi genutzt werden: linksventrikulär (LVAD) im intermittent low speed (ILS) Modus, bei dem sich die Aortenklappe durch eine temporäre Reduktion der Umdrehungszahl öffnet, rechtsventrikulär (RVAD) ohne ILS Funktion, um den rechten Ventrikel zu entlasten. Vor allem aufgrund seiner Größe, der intrakorporalen Lage und des geringen Infektionsrisikos der ausgeleiteten Kabel wurde dieses System gegenüber anderen VADs favorisiert. Speziell für den biventrikulären Gebrauch nützliche Modifikationen, wie eine gemeinsame Steuereinheit für RVAD und LVAD zusammen mit einer Programmautomatik, die mittels Drucksensoren die Umdrehungszahlen regelt, würden die Systeme zusätzlich optimieren.

Die beschriebenen Patienten litten an einer biventrikulären Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III oder IV mit einer linksseitigen Auswurfraction (LV-EF) von maximal 27% sowie rechtsseitig unter 25% (RV-EF), konnten aber nicht für eine Herztransplantation zugelassen werden (n=4; Alter: 65,3J±3,5J; LV-EF=22,8%±2,2; RV-EF=18%±3,6%). Außerdem bestand bei allen Patienten eine extrem ausgeprägte Multimorbidität mit teils vorangegangener Reanimationspflichtigkeit. Die Operationsmethode mittels medianer Sternotomie, als „modified Munich technique“ bezeichnet, gelang ohne technische Probleme und wurde gewählt, um mögliche weitere herzchirurgische Eingriffe durchführen zu können. Die mittlere Unterstützungszeit belief sich auf

170,5±150,2 Tage. Alle Probanden zeigten postoperativ zunächst ein suffizientes Herz-Zeit-Volumen. Zwei Patienten verstarben postoperativ an nicht-kardiologischen Komplikationen, wobei Patient eins nach präoperativer Reanimation einem postoperativen Leberversagen erlag, Patient drei verstarb aufgrund einer Perforation des Kolons bei einer Koloskopie. Patient vier entwickelte ein Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) mit folgendem Multiorganversagen. Patient zwei konnte erfolgreich rehabilitiert werden, wobei es in der Folge allerdings zu einem Pumpenstopp des RVADs kam. Dieser wurde durch eine Achsenverschiebung des RVAD mit konsekutivem Festsaugen am Herzseptum ausgelöst. Das RVAD konnte ohne Explantation abgestellt werden, und der Patient trotz dieser Komplikation mit LVAD-Langzeittherapie weiterleben. Durch die zeitweise Unterstützung des rechten Ventrikels kam es zu einem Anstieg der Auswurfraction auf zunächst 37%, was rückblickend als Art bridge-to-recovery Therapie angesehen werden kann. Trotz des Pumpenausfalls stieg die RV-EF auf ca. 50% ein Jahr nach der Operation an, was eindeutig als therapeutischer Erfolg gewertet werden muss.

Leider war es aufgrund der hohen Kosten und der speziellen Indikationsstellung nur möglich, eine sehr kleine Patientengruppe zu betreuen. Es steht außer Frage, dass somit nur die prinzipielle Machbarkeit demonstriert wird, aber keine signifikant statistischen Aussagen getroffen werden können. Erst weiterführende Studien mit größeren Patientenzahlen könnten darüber Aufschluss geben.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass die technische Durchführung gut gelingt, während Probleme und Komplikationen fast ausschließlich aus der Multimorbidität der Patienten resultieren. Mehrere Therapieoptionen sind denkbar, wobei gezeigt wurde, dass eine RVAD bridge-to-recovery Strategie mit LVAD destination-therapy eine gut durchführbare und zu bevorzugende Möglichkeit darstellt. Aufgrund der postoperativen Beobachtung ziehen wir den Schluss, dass man zur Senkung der Letalitätsrate weniger multimorbide Patienten für diesen Eingriff selektieren sollte. Dann kann die Implantation eines BVAD eine potentielle Alternative für nicht transplantierbare Patienten sein.

## 9 Literaturverzeichnis

1. Zahl der Herztransplantationen erreicht Tiefstand; 2013 [cited 2013 Okt 30]. Available from:  
URL:<http://www.welt.de/politik/deutschland/article113751068/Zahl-der-Herztransplantationen-erreicht-Tiefstand.html>.
2. Zahlen und Fakten zur Herztransplantation | DGTHG - Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie [cited 2015 Mai 14]. Available from: URL:[http://www.dgthg.de/Informationen\\_Herztransplantation](http://www.dgthg.de/Informationen_Herztransplantation).
3. Moosdorf R. Kunstherz und Herztransplantation. Herz 2012; 37(8):869–74.
4. Rose Eric A., Gelijns Annetine C., Moskowitz Alan J., Heitjan Daniel F., Stevenson Lynne W., Dembitsky Walter. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. N. Engl. J. Med. 2001; (Volume 345, Number 20):1435–43.
5. Schweiger M, Dave H, Lemme F, Romanchenko O, Hofmann M et al. Ventricular assist devices: initial orientation. J Thorac Dis 2013; 5(4):567–71.
6. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Die chronische Herzinsuffizienz (04.03.2005) [cited 2014 Feb 23]. Available from:  
URL:<http://www.aerzteblatt.de/archiv/45685/Zertifizierte-medizinische-Fortbildung-Die-chronische-Herzinsuffizienz>.
7. Fauci AS. Harrisons Innere Medizin. 17th ed. [London]: McGraw-Hill.
8. Herold G. Innere Medizin 2014. 1st ed. Köln: Herold Gerd; 2013.
9. Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(16):269–75.
10. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Herzinsuffizienz: Häufigster Grund für Krankenhausaufenthalte – Medizinische und ökonomische Aspekte (17.04.2009); 2015 [cited 2015 Feb 27]. Available from: URL:<http://www.aerzteblatt.de/archiv/64239/Herzinsuffizienz-Haeufigster-Grund-fuer-Krankenhausaufenthalte-Medizinische-und-oekonomische-Aspekte>.

11. Adams KF. New epidemiologic perspectives concerning mild-to-moderate heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 110 Suppl 7A:6S-13S.
12. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22(4 Suppl A):6A-13A.
13. Renz-Polster H, editor. *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt, greifbar, verständlich.* 4th ed. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer; 2008.
14. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (2005) [cited 2014 Feb 23]. Available from: URL:<http://leitlinien.dgk.org/2005/leitlinien-zur-therapie-der-chronischen-herzinsuffizienz-2005/>.
15. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.* 17. Aufl. Pulheim: Thomas Karow; 2009.
16. Thomas Wirth. Eigenes Bildmaterial.
17. Swedberg K, Kjekshtus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am. J. Cardiol.* 1988; 62(2):60A-66A.
18. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992; 86(2):431–8.
19. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA, Pitt B, Segal R et al. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am. Heart J.* 2005; 150(1):123–31.
20. Bhakta S, Dunlap ME. Angiotensin-receptor blockers in heart failure: evidence from the CHARM trial. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(8):665–73.
21. Tan LB, Schlosshan D, Williams SG. The benefits of valsartan in the treatment of heart failure: results from Val-HeFT. *Int. J. Clin. Pract.* 2004; 58(2):184–91.

22. Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355(9215):1575–81.
23. Pitt D. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur. Heart J.* 1995; 16 Suppl N:107–10.
24. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A, Kjekshus J, Waagstein F et al. Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38(4):932–8.
25. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats, Andrew J S, Katus HA et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17):2194–9.
26. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283(10):1295–302.
27. Forman DE, Rich MW. Heart failure in the elderly. *Congest Heart Fail* 2003; 9(6):311-21; discussion 309-10; quiz 322-3.
28. Moss AJ, Daubert J, Zareba W. MADIT-II: clinical implications. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6(4):463–5.
29. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(12):877–83.
30. Fu D, Wang H, Zhang X. Historical review of heart transplantation. *Zhonghua Yi Shi Za Zhi* 2012; 42(2):89–99.
31. Henne-Bruns D, Barth E. *Chirurgie*. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012. (Duale Reihe).

32. DSO: Herztransplantation [cited 2015 Jan 27]. Available from:  
URL:<http://www.dso.de/organspende-und-transplantation/transplantation/herztransplantation.html>.
33. Foundation EI. Yearly statistics | Eurotransplant; 2015 [cited 2015 Jan 28]. Available from:  
URL:<https://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=yearlystats>.
34. BGV Info Gesundheit e.V. Info Organtransplantation - Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz e.V.; 2011 [cited 2013 Okt 30]. Available from: URL:<http://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html>.
35. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report--2013; focus theme: age. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2013; 32(10):951–64.
36. Mastrobuoni S, Dell'Aquila AM, Azcarate PM, Rabago G, Herreros J. Long-term survival (20 years) following heart transplantation. J Cardiovasc Surg (Torino) 2012; 53(5):677–84.
37. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 TPG. Available from: URL:<http://dkg.digramm.com/pdf/30.pdf>.
38. Behandlung der koronaren Herzerkrankung; 2013 [cited 2013 Okt 30]. Available from: URL:[http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/de/Patienteninformation/Erwachsenen-Herzchirurgie/Koronare\\_Herzerkrankung/Behandlung\\_der\\_koronaren\\_Herzerkrankung/index.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Herzchirurgische-Klinik-und-Poliklinik/de/Patienteninformation/Erwachsenen-Herzchirurgie/Koronare_Herzerkrankung/Behandlung_der_koronaren_Herzerkrankung/index.html).
39. Ventricular Assist Device Info & Overview - Brigham and Women's Hospital [cited 2013 Okt 31]. Available from:  
URL:[http://www.brighamandwomens.org/Departments\\_and\\_Services/medicine/services/cvcenter/Services/ventricular\\_assist\\_device/default.aspx](http://www.brighamandwomens.org/Departments_and_Services/medicine/services/cvcenter/Services/ventricular_assist_device/default.aspx).
40. Martina J, Jonge N de, Sukkel E, Lahpor J. Left Ventricular Assist Device-Related Systolic Aortic Regurgitation. Circulation 2011; 124(4):487–8.

41. Griffith BP, Kormos RL, Borovetz HS, Litwak K, Antaki JF et al. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71(3 Suppl):S116-20; discussion S114-6.
42. John R, Kamdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Boyle A et al. Improved Survival and Decreasing Incidence of Adverse Events With the HeartMate II Left Ventricular Assist Device as Bridge-to-Transplant Therapy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008; 86(4):1227–35.
43. John R, Kamdar F, Eckman P, Colvin-Adams M, Boyle A et al. Lessons Learned From Experience With Over 100 Consecutive HeartMate II Left Ventricular Assist Devices. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011; 92(5):1593–600.
44. Siegenthaler MP, Martin J, Pernice K, Doenst T, Sorg S et al. The Jarvik 2000 is associated with less infections than the HeartMate left ventricular assist device. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(5):748-54; discussion 754-5.
45. LVAD Companies [cited 2015 Mrz 16]. Available from: URL:[http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108\\_1999\\_Groups/Lvad\\_Team/companies.html](http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_1999_Groups/Lvad_Team/companies.html).
46. Garatti A, Bruschi G, Colombo T, Russo C, Lanfranconi M et al. Clinical outcome and bridge to transplant rate of left ventricular assist device recipient patients: comparison between continuous-flow and pulsatile-flow devices. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008; 34(2):275-80; discussion 280.
47. Wagner Frank. Therapieprinzipien zur Unterstützung der rechtsventrikulären Funktion nach Implantation eines linksventrikulären Assist Device; 2009 [cited 2015 Feb 27]. Available from: URL:<http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/wagner-frank-dietrich-2002-04-23/HTML/wagner-ch3.html>.
48. Pavie A, Reiss N, Aubert S. Implantation technique of the Novacor left ventricular assist device. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2007; 2007(219):mmcts.2005.001529.



49. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA et al. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007; 84(2):515–20.
50. Image Library | HeartWare [cited 2013 Okt 31]. Available from: URL:<http://www.heartware.com/media-resources>.
51. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: Combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013; 32(7):675–83.
52. Loforte A, Montalto A, Della Monica PL, Contento C, Musumeci F. Biventricular support with the HeartWare implantable continuous flow pump: an additional contribution. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29(12):1443–4.
53. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC et al. Multicenter Evaluation of an Intrapericardial Left Ventricular Assist System. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(12):1375–82.
54. McGee EC, Ahmad U, Tamez D, Brown M, Voskoboynikov N et al. Biventricular Continuous Flow VADs Demonstrate Diurnal Flow Variation and Lead to End-Organ Recovery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011; 92(1):e1.
55. Hetzer R, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, Potapov EV. Long-term biventricular support with the heartware implantable continuous flow pump. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29(7):822–4.
56. Krabatsch T, Potapov E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M et al. Biventricular circulatory support with two miniaturized implantable assist devices. *Circulation* 2011; 124(11 Suppl):S179-86.
57. Strueber M, Meyer AL, Malehsa D, Haverich A. Successful use of the HeartWare HVAD rotary blood pump for biventricular support. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2010; 140(4):936–7.
58. Loforte A, Della Monica PL, Montalto A, Musumeci F. HeartWare third-generation implantable continuous flow pump as biventricular support: mid-term follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12(3):458–60.

59. Stepanenko A, Krabatsch T, Hennig E, Kaufmann F, Jurmann B et al. Retrospective Hemolysis Comparison Between Patients With Centrifugal Biventricular Assist and Left Ventricular Assist Devices. *ASAIO Journal* 2011; 57(5):382–7.
60. PAC Werbeagentur GmbH, Vellmar/Kassel. Berlin Heart [cited 2013 Okt 31]. Available from:  
URL:[http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/incor/incor\\_das\\_system](http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/incor/incor_das_system).
61. Herzkammer-Unterstützungspumpe für Kinder - EXCOR® PEDIATRIC - Berlin Heart GmbH [cited 2013 Okt 31]. Available from:  
URL:<http://www.medicalexpo.de/prod/berlin-heart-gmbh/herzkammer-unterstuetzungspumpen-kinder-78626-485902.html>.
62. Münster WW, Online-Redaktion. Pressemitteilungen - Universität Münster: Westfälische Wilhelms-Universität Münster; 2011 [cited 2013 Okt 31]. Available from: URL:<http://www.uni-muenster.de/Rektorat/exec/upm.php?rubrik=Alle&neu=0&monat=200607&nummer=07815>.
63. PAC Werbeagentur GmbH, Vellmar/Kassel. Berlin Heart [cited 2013 Okt 31]. Available from:  
URL:[http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/excor\\_adult/excor\\_adult\\_antriebe](http://www.berlinheart.de/index.php/mp/content/produkte/excor_adult/excor_adult_antriebe).
64. Schweiger M, Schrempf J, Sereinigg M, Prenner G, Tscheliessnigg KH et al. Complication Profile of the Berlin Heart EXCOR Biventricular Support in Children. *Artificial Organs* 2013; 37(8):730–5.
65. Mackling T, Shah T, Dimas V, Guleserian K, Sharma M et al. Management of Single-Ventricle Patients With Berlin Heart EXCOR Ventricular Assist Device: Single-Center Experience. *Artificial Organs* 2012; 36(6):555–9.
66. Drews T, Krabatsch T, Huebler M, Hetzer R. Paracorporeal biventricular mechanical circulatory support for more than 4 years. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29(6):698–9.

67. Berlin Heart Excor | Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen [cited 2015 Jan 31]. Available from: URL:<http://www.herzzentrum.de/kliniken-fachbereiche/klinik-fuer-herz-und-gefaesschirurgie/leistungsspektrum/kardiotechnik/berlin-heart-excor.html>.
68. Jarvik Heart | Resources - Robert Jarvik on the Jarvik-7 [cited 2012 Jan 12]. Available from: URL:<http://www.jarvikheart.com/basic.asp?id=69>.
69. Jarvik Heart [cited 2012 Jan 12]. Available from: URL:<http://www.umm.edu/features/jarvikgallery/index.html>.
70. Jarvik 7 Total Artificial Heart - Texas Heart Institute - Heart Assist Devices [cited 2012 Jan 12]. Available from: URL:<http://www.texasheartinstitute.org/Research/Devices/j7tah.cfm>.
71. Jarvik Heart, Inc. Jarvik Heart | Jarvik 2000 - Overview [cited 2012 Jan 12]. Available from: URL:<http://www.jarvikheart.com/basic.asp?section=Jarvik+2000>.
72. Frazier OH, Myers TJ, Jarvik RK, Westaby S, Pigott DW et al. Research and development of an implantable, axial-flow left ventricular assist device: the Jarvik 2000 Heart. Ann. Thorac. Surg 2001; 71(3 Suppl):S125-32; discussion S144-6.
73. Klinikum der Universität München. Jarvik 2000 [cited 2012 Sep 5]. Available from: URL:<http://www.herzklmuenchen.de/fachkreise/erwachsenen-herzchirurgie/koronare-herzerkrankung/behandlung-der-koronaren-herzkrankheit/kreislaufunterstuetzungssysteme/jarvik-2000/>.
74. Jarvik Heart | Patients - The First Lifetime-Use Patient [cited 2012 Sep 5]. Available from: URL:<http://www.jarvikheart.com/basic.asp?id=63>.
75. Jarvik Heart | Jarvik 2000 - System Components; 2012 [cited 2012 Sep 5]. Available from: URL:<http://www.jarvikheart.com/basic.asp?id=22>.
76. Prof. Dr. med Paolo Brenner. The Munich Jarvik 2000 Project. Hamburg; 2011.
77. Jarvik Heart I, 333 West 52nd Street, 10019 New York. "Bedienungsanleitung" The Jarvik 2000; Version 10.03.2009.

78. Cuore artificiale trapiantato a Chieti: secondo intervento riuscito - -  
PrimaDaNoi.it [cited 2012 Sep 5]. Available from:  
URL:<http://www.primadanoi.it/news/515916/Cuore-artificiale-trapiantato-a-Chieti-secondo-intervento-riuscito.html>.
79. John R. Current axial-flow devices--the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2008; 20(3):264–72.
80. Gregory SD, Timms D, Gaddum N, Mason DG, Fraser JF. Biventricular Assist Devices: A Technical Review. *Ann Biomed Eng* 2011; 39(9):2313–28.
81. Frazier OH, Shah NA, Myers TJ, Robertson KD, Gregoric ID et al. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101(1-3):111–6.
82. Westaby S, Frazier OH, Pigott DW, Saito S, Jarvik RK. Implant technique for the Jarvik 2000 Heart. *Ann. Thorac. Surg* 2002; 73(4):1337–40.
83. Elefteriades JA, Botta DM. Left Ventricular Assist Devices, An Issue of Cardiology Clinics. London: Elsevier Health Sciences; 2011. (The Clinics: Internal Medicine).
84. Selzman CH, Sheridan BC. Off-pump insertion of continuous flow left ventricular assist devices. *J Card Surg* 2007; 22(4):320–2.
85. Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, Martin J, Laks H et al. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. *Ann. Thorac. Surg* 2006; 81(5):1752-8; discussion 1758-9.
86. Schmidt RF, editor. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 30th ed. Heidelberg: Springer; 2007.
87. Myers TJ, Bolmers M, Gregoric ID, Kar B, Frazier OHH. Assessment of arterial blood pressure during support with an axial flow left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant*. 2009; 28(5):423–7.
88. Tuzun E, Rutten M, Dat M, van de Vosse F, Kadipasaoglu C et al. Continuous-flow cardiac assistance: effects on aortic valve function in a mock loop. *J. Surg. Res*. 2011; 171(2):443–7.

89. Tuzun E, Gregoric ID, Conger JL, Golden K, Jarvik R et al. The effect of intermittent low speed mode upon aortic valve opening in calves supported with a Jarvik 2000 axial flow device. *ASAIO J*; 51(2):139–43.
90. Löffler C, Straub A, Bassler N, Pernice K, Beyersdorf F et al. Evaluation of platelet activation in patients supported by the Jarvik 2000\* high-rotational speed impeller ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2009; 137(3):736–41.
91. Letsou GV, Myers TJ, Gregoric ID, Delgado R, Shah N et al. Continuous axial-flow left ventricular assist device (Jarvik 2000) maintains kidney and liver perfusion for up to 6 months. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76(4):1167–70.
92. Radovancevic B, Vrtovec B, Kort E de, Radovancevic R, Gregoric ID et al. End-organ function in patients on long-term circulatory support with continuous- or pulsatile-flow assist devices. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26(8):815–8.
93. Masai T, Sawa Y, Ohtake S, Nishida T, Nishimura M et al. Hepatic dysfunction after left ventricular mechanical assist in patients with end-stage heart failure: role of inflammatory response and hepatic microcirculation. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73(2):549–55.
94. Myers TJ, Frazier OH, Mesina HS, Radovancevic B, Gregoric ID. Hemodynamics and patient safety during pump-off studies of an axial-flow left ventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant* 2006; 25(4):379–83.
95. Topkara VK, O'Neill JK, Carlisle A, Novak E, Silvestry SC et al. HeartWare and HeartMate II Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation: A Comparative Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013.
96. Alba AC, Alba LF, Delgado DH, Rao V, Ross HJ et al. Cost-Effectiveness of Ventricular Assist Device Therapy as a Bridge to Transplantation Compared With Nonbridged Cardiac Recipients. *Circulation* 2013; 127(24):2424–35.
97. George CL, Ameduri RK, Reed RC, Dummer KB, Overman DM et al. Long-Term Use of Ventricular Assist Device as a Bridge to Recovery in Acute Fulminant Myocarditis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2013; 95(3):e59.
98. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination

therapy for patients with chronic heart failure. *Ann. Surg* 2003; 237(5):631-6; discussion 636-7.

99. Westaby S, Siegenthaler M, Beyersdorf F, Massetti M, Pepper J et al. Destination therapy with a rotary blood pump and novel power delivery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(2):350–6.

100. Electronics | HeartWare [cited 2014 Feb 25]. Available from: URL:<http://www.heartware.com/de/products-technology/electronics>.

101. Anja Liebermann. Vergleich des retroauriculären, linksventrikulären Unverstärkungssystem (LVAD) Jarvik 2000 als neue Alternative zur Herztransplantation mit dem System mit abdomineller Stromversorgung als Überbrückung zur Herztransplantation [Dissertation]: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2011.

102. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Mohite P, Hards R et al. Clinical Experience With HeartWare Left Ventricular Assist Device in Patients With End-Stage Heart Failure. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; 93(3):810–5.

103. Pitsis AA, Visouli AN, Ninios V, Kremastinos DT. Total ventricular assist for long-term treatment of heart failure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2011; 142(2):464–7.

104. Siegenthaler MP, Martin J, Gutwald R, Bahr R, Westaby S et al. Anterior approach to implant the Jarvik 2000 with retroauricular power supply. *Ann. Thorac. Surg* 2005; 80(2):745–7.

105. Thomas Wirth. Intraoperatives Bild.

106. Anyanwu AC, Fischer GW, Plotkina I, Pinney S, Adams DH. Off-pump implant of the Jarvik 2000 ventricular assist device through median sternotomy. *Ann. Thorac. Surg* 2007; 84(4):1405–7.

107. Kar B, Delgado RM, Frazier OH, Gregoric ID, Harting MT et al. The effect of LVAD aortic outflow-graft placement on hemodynamics and flow: Implantation technique and computer flow modeling. *Tex Heart Inst J* 2005; 32(3):294–8.

108. Litwak KN, Koenig SC, Cheng RC, Giridharan GA, Gillars KJ et al. Ascending Aorta Outflow Graft Location and Pulsatile Ventricular Assist Provide

Optimal Hemodynamic Support in an Adult Mock Circulation. *Artificial Organs* 2005; 29(8):629–35.

109. Tuzun E, Narin C, Gregoric ID, Cohn WE, Frazier OH. Ventricular assist device outflow-graft site: effect on myocardial blood flow. *J. Surg. Res.* 2011; 171(1):71–5.

110. razier O, Delgado R, Gregoric I. Ascending Versus Descending Aorta Anastamosis With the Jarvik 2000 Lvas. *ASAIO J* 2003; (Volume 49):166.

111. Westaby S. Ventricular assist devices as destination therapy. *Surg. Clin. North Am.* 2004; 84(1):91–123.

112. Radovancevic B, Gregoric ID, Tamez D, Vrtovec B, Tuzun E et al. Biventricular support with the Jarvik 2000 axial flow pump: a feasibility study. *ASAIO J*; 49(5):604–7.

113. Shrode CW, Draper KV, Huang RJ, Kennedy, Jamie L W, Godsey AC et al. Significantly Higher Rates of Gastrointestinal Bleeding and Thromboembolic Events With Left Ventricular Assist Devices. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014.

114. Cleveland JC, Naftel DC, Reece TB, Murray M, Antaki J et al. Survival after biventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2011.

115. Farrar DJ, Hill JD, Pennington DG, McBride LR, Holman WL et al. Preoperative and postoperative comparison of patients with univentricular and biventricular support with the thoratec ventricular assist device as a bridge to cardiac transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113(1):202–9.

116. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Yamauchi T et al. Biventricular support using implantable continuous-flow ventricular assist devices. *J. Heart Lung Transplant* 2011; 30(4):475–8.

117. Saito S, Sakaguchi T, Sawa Y. Clinical report of long-term support with dual Jarvik 2000 biventricular assist device. *J. Heart Lung Transplant* 2011; 30(7):845–7.

118. Timms D, Gude E, Gaddum N, Lim E, Greatrex N et al. Assessment of Right Pump Outflow Banding and Speed Changes on Pulmonary

Hemodynamics During Biventricular Support With Two Rotary Left Ventricular Assist Devices. *Artificial Organs* 2011; 35(8):807–13.

119. DSI Pressure Sensing Technologies in Small Animals; 2014 [cited 2014 Feb 9]. Available from:

URL:<http://www.datasci.com/solutions/cardiovascular/dsi-pressure-sensing-technologies-in-small-animals>.

120. Krabatsch T, Hennig E, Stepanenko A, Schweiger M, Kukucka M et al. Evaluation of the HeartWare HVAD centrifugal pump for right ventricular assistance in an in vitro model. *ASAIO J.* 2011; 57(3):183–7.

121. Pagani FD, Lynch W, Swaniker F, Dyke DB, Bartlett R et al. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: A strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation* 1999; 100(19 Suppl):II206-10.

122. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106(12 Suppl 1):I198-202.

123. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, Vargo RL, Starling RC et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 68(6):2181–4.

124. Loforte A, Stepanenko A, Potapov EV, Musumeci F, Dranishnikov N et al. Temporary Right Ventricular Mechanical Support in High-Risk Left Ventricular Assist Device Recipients Versus Permanent Biventricular or Total Artificial Heart Support. *Artificial Organs* 2013; 37(6):523–30.

125. Potapov E, Schweiger M, Vierecke J, Dandel M, Stepanenko A et al. Discontinuation of HeartWare RVAD Support Without Device Removal in Chronic BIVAD Patients. *ASAIO Journal* 2012; 58(1):15–8.

126. Saito S, Sakaguchi T, Miyagawa S, Nishi H, Yoshikawa Y et al. Recovery of right heart function with temporary right ventricular assist using a centrifugal pump in patients with severe biventricular failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31(8):858–64.



127. Tsukui H, Teuteberg JJ, Murali S, McNamara DM, Buchanan JR et al. Biventricular assist device utilization for patients with morbid congestive heart failure: a justifiable strategy. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl):I65-72.
128. McBride LR, Naunheim KS, Fiore AC, Moroney DA, Swartz MT. Clinical experience with 111 thoratec ventricular assist devices. *Ann. Thorac. Surg.* 1999; 67(5):1233-8; discussion 1238-9.
129. Frazier OH, Myers TJ, Gregoric I. Biventricular assistance with the Jarvik FlowMaker: a case report. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2004; 128(4):625–6.
130. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, Catanese KA, Flannery M et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 73(3):745–50.

## 10 Anhang

### 10.1 Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
a.p.	Anterior posterior
ATP	Adenosintriphosphat
AP	Alkalische Phosphatase
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AED	Automatischer externer Defibrillator
BE	Base Excess
bpm	Beats per minute (Schläge pro Minute)
BTR	Bridge-to-recovery
BTT	Bridge-to-transplant
BNP	B-Typ-natriuretisches Peptid
CA	Cardiac
CO	Cardiac Output
CRT	Cardial resynchronisation Therapy
CFD	Computerized flow-dynamic
CT	Computertomographie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CCT	Craniale Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
CK	Creatinkinase
DT	Destination-Therapy
EKG	Echokardiogramm
EF	Ejections Fraktion (Herzauswurf)
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HZV	Herz Zeit Volumen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IgM	Immunglobulin M
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
insb	insbesondere
ILS	Intermittend low speed
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
IVSDd	Interventrikuläre Septum Dicke diastolisch
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
KBR	Komplement-Bindungsreaktion
KHK	Koronare Herzkrankheit
CPK	Kreatinphosphokinase
LDH	Laktat Dehydrogenase
LAD	Left arteria descending
LVAD	Left ventricular assist device
LIMA	linke Arteria thoracica interna
LV	Linksventrikulär
LVPWd	Linksventrikuläre Hinterwandausdehnung (Left ventricular Posterior Wall Dimensions)
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MI	Mitralklappeninsuffizienz
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
p	Partialdruck
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
PPI	Protonen Pumpen Inhibitoren
PVR	Pulmonal Vaskuläre Resistance
RIVA	Ramus interventricularis anterior

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
RHI	Rechtsherzinsuffizienz
RV	Rechtsventrikulär
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RVAD	Right ventricular assist device
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
SV	Schlag Volumen
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon
T4	Thyroxin
TAH	Total artificial Heart
TVR	Totaler Vaskulärer Widerstand
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPG	Transplantationsgesetz
T3	Trijodthyronin
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
UKG	Ultraschall Kardiographie
VAD	Ventricular assist device
VK	Vitalkapazität
ZVD	Zentral Venöser Druck

## 10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Circulus vitiosus der Kompensationsmechanismen ( [13], Seite 89) .....	6
Abbildung 2: Röntgenthorax bei Herzinsuffizienz [16] .....	11
Abbildung 3: Entwicklung der durchgeführten Herztransplantationen und der benötigten Organe in Deutschland [33] .....	15
Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich: Medikamentöse Therapie - VAD [4] .....	17
Abbildung 5: HeartMate II Übersicht [39] .....	19
Abbildung 6: HeartMate II Röntgenthorax [40] .....	19
Abbildung 7: a) Nichtauftreten von Drivelineinfektionen b) Nichtauftreten von tiefen Pumpentascheninfektionen [44] .....	20
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Novacor [45] .....	20
Abbildung 9: Außenansicht HeartWare [50] .....	21
Abbildung 10: Innenansicht HeartWare [50] .....	21
Abbildung 11: Funktionsschema eines HeartWare BVAD [54] .....	22
Abbildung 12: Intraoperatives Bild einer BVAD Implantation: 1=Ausfluss LVAD, 2=Ausfluss RVAD, 3=RVAD, 4=LVAD [55] .....	22
Abbildung 13: Förderleistung des HeartWare in Abhängigkeit von der Umdrehungszahl und dem Afterload. Verlagerung des RVAD Durchflusses durch Strikturen in normale Umdrehungsbereiche [55] .....	23
Abbildung 14: Intrakorporale Komponenten [60] .....	24
Abbildung 15: Saggitalschnitt der Pumpe [60] .....	24
Abbildung 16: EXCOR Pumpe [61] .....	25
Abbildung 17: BVAD Excor [62] .....	25
Abbildung 18: Implantationsschema BVAD [67] .....	26
Abbildung 19: Mobile Versorgungseinheit [63] .....	26
Abbildung 20: Dr. Robert Jarvik [69] .....	28
Abbildung 21: Jarvik-7 Total artificial heart [70] .....	28
Abbildung 22: Peter H., erster destination-therapy Patient [71] .....	30
Abbildung 23: Implantationszahlen am Klinikum Großhadern [76] .....	30

Abbildung 24: Komponenten des Jarvik-2000 [modifiziert nach ([77], Seite 4)]	31
Abbildung 25: a) Jarvik-2000 im Vergleich zu einer AA-Batterie b) Erste Version [78]	32
Abbildung 26: Innenansicht des Jarvik-2000 [79]	33
Abbildung 27: Jarvik-2000 mit mikrosphärischer Beschichtung [76]	33
Abbildung 28: a) Jarvik-2000 ohne Beschichtung b) Mit mikrosphärischer Beschichtung [76]	33
Abbildung 29: Unterschiedliche Pumpenvarianten [76]	34
Abbildung 30: Ohrkonnektor [77]	35
Abbildung 31: Steckersockel [16]	35
Abbildung 32: Flowmaker Steuergerät ([77], Seite 8)	35
Abbildung 33: Batterie ([77], Seite 14)	35
Abbildung 34: Symbole auf der Flowmaker Oberseite [77]	36
Abbildung 35: Statusleuchten und verbleibende Laufzeit ([77], Seite 15)	37
Abbildung 36: Flowmaker und Batterie zusammengesteckt [75]	38
Abbildung 37: Batteriewechsel ohne Stromunterbrechung ([77], Seite 21)	38
Abbildung 38: Öffnungswahrscheinlichkeit der Aortenklappe in Prozent in Abhängigkeit der Umdrehungszahl, nach [87]	42
Abbildung 39: Abhängigkeit der Aortenklappenöffnung von der Blutdruckamplitude, nach [87]	42
Abbildung 40: Schematische Darstellung der Auswirkungen auf systolischen- und diastolischen Druck bei Erhöhung der Pumpendrehzahl ....	42
Abbildung 41: a) Geschlossene Aortenklappe (kleine Pfeile) ohne ILS b) Geöffnete Aortenklappe während ILS [89]	44
Abbildung 42: In vivo Unterstützungszeit des Jarvik-2000 (n=102) [85]	47
Abbildung 43: Röntgenaufnahme eines Patienten mit Jarvik-2000 BVAD [103]	56
Abbildung 44: Rückenlage 30° nach rechts gekippt [104]	57
Abbildung 45: Intraoperatives Lagerungsbild [105]	57
Abbildung 46: Semizirkuläre Inzision [105]	59
Abbildung 47: Präparation bis auf das Mastoid [105]	59
Abbildung 48: Ausstanzen mit dem Ringmesser [105]	59
Abbildung 49: Fertiges Hautloch [105]	59
Abbildung 50: Kreuzförmige Periostinzision und Abschabung [105]	59



Abbildung 76: Intraoperativer Röntgenthorax, 1=LVAD, 2=RVAD.....	70
Abbildung 77: Intraoperatives Bild.....	70
Abbildung 78: a) + b): Herr D. postoperativ .....	73
Abbildung 79: Intraoperatives Bild der beiden Ohrkonnektoren, 1=LVAD, 2=RVAD .....	75
Abbildung 80: Radiologische Kontrolle der korrekten Pumpenposition, 1=RVAD, 2=LVAD, 3=ICD.....	75
Abbildung 81: a) Ursprünglicher 138° Winkel.....	77
Abbildung 82: a) Trikuspidalinsuffizienz Grad III    b) RV-Ejektionsfraktion = 8% .....	80
Abbildung 83: Herr G. präoperativ.....	81
Abbildung 84: Herr G. postoperativ; 1=RVAD, 2=LVAD, 3=ICD.....	81
Abbildung 85: Postoperativer Röntgen-Thorax: 1=LVAD, 2=RVAD, 3=ICD.....	86
Abbildung 86: Entscheidungsoptionen bei VAD Einsatz.....	99



### 10.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach NYHA (New York Heart Association) [15].....	9
Tabelle 2: ABCD-Stadien der American Heart Association (AHA) [8] .....	9
Tabelle 3: Durchschnittliche BNP - Spiegel in Abhängigkeit vom NYHA- Schweregrad [13] .....	11
Tabelle 4: Übersicht der medikamentösen Therapiemöglichkeiten nach NYHA-Stadien .....	13
Tabelle 5: Indikationen zur Herztransplantation gemäß Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer gemäß §16 des Transplantationsgesetzes (TPG) [37] .....	16
Tabelle 6: Kontraindikationen für eine Herztransplantation [8] .....	16
Tabelle 7: Übersicht Pumpenspezifikationen [80–82].....	33
Tabelle 8: Übersicht zu Drehzahl, Durchfluss und Verbrauch in Abhängigkeit der Einstellungszahl .....	37
Tabelle 9: Veränderte hämodynamische Parameter nach Hydrochlorid- Infusion [89] .....	43
Tabelle 10: Übersicht der Eckdaten .....	50
Tabelle 11: Apparative Untersuchungen vor BVAD Implantation .....	54
Tabelle 12: Laboruntersuchungen vor BVAD Implantation.....	55
Tabelle 13: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 1).....	71
Tabelle 14: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 2).....	75
Tabelle 15: Präoperative kapilläre Blutgasanalyse von Herrn G. ....	79
Tabelle 16: Echokardiographische Parameter Herr G.....	79
Tabelle 17: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 3).....	81
Tabelle 18: Kennzahlen des operativen Eingriffs (Patient 4).....	86
Tabelle 19: Kurzübersicht der Patientenkenzahlen .....	88

## **10.4 Publikationsverzeichnis**

P. Brenner, T. Wirth, A. Liebermann, M. Mihalj, S. Güthoff, C. Hagl, B. Reichart.  
First biventricular Jarvik-2000 imnplantations (retroauricular version) via a  
median sternotomy.

Experimental and Clinical Transplantation (veröffentlicht April 2016)

## **10.5 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Herzchirurgie, Universitätsklinikum München Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Christian M. Hagl) durchgeführt.

Mein großer Dank gilt Prof. Dr. Reichart für die initiale Bereitstellung meines Themas und Prof. Dr. Hagl für die Fortführung.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Paolo Brenner für die kontinuierliche freundliche und gute Betreuung während der Arbeit, die zahl- und lehrreichen Diskussionen sowie seine fachliche Förderung und Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich den zahlreichen Mitarbeitern der herzchirurgischen Abteilung, die bei Fragen stets hilfsbereit waren, sowie den Patienten, ohne deren Einwilligung und Vertrauen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre verständnisvolle Unterstützung und die ermutigenden Worte.

# Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand